OSSERVAZIONI SULLA FINE STRUTTURA DELLA NEVROGLIA

PER IL

Dott. CORRADO DA FANO

UNIVERSITY COLLEGE LONDON

31094

WELLCOME INSTITUTE
LIBRARY

Coll.	WelMOmec
Coll.	
No.	WL

22500558820

Med
K34258

DAL LABORATORIO
DI PATOLOGIA GENERALE ED ISTOLOGIA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PAVIA
(DIRETTO DAL PROF. C. GOLGI)

OSSERVAZIONI SULLA FINE STRUTTURA DELLA NEVROGLIA (*)

PER IL

Dott. CORRADO DA FANO

(Tavole 5, 6, 7, 8, 9)

INTRODUZIONE

Sebbene fin dal principio del secolo scorso Keuffel (93) ed Arnold (7) abbiano descritto con sufficiente esattezza uno stroma connettivo del midollo spinale, spetta tuttavia a Virchow (169-170) il merito d'aver per la prima volta accennata e poi sostenuta l'esistenza di una sostanza fondamentale di sostegno, diffusa negli organi centrali del sistema nervoso, da lui detta nevroglia.

La scoperta del Virchow, messa un momento in dubbio dall'Henle (74), da Jacubowitsch (89) e da Uffelmann (165) veniva ben presto confermata dalle ricerche di Bidder (19), Leidig (104), Lenhossech (105), Berlin (14), Clarke (37), Kölliker (94), Deiters (40), Fromann (51), Stieda (157), Gerlach (54), Walther (171), Arndt (6) e Roth (145) ma sopratutto da quelle di Golgi (58-59). Questi nelle successive pubblicazioni del 1870-71 descrisse quali elementi della nevroglia le ormai note cellule stellate, la disposizione dei loro prolungamenti, i loro rapporti coi vasi e colla pia meninge.

(*) Il presente lavoro ha ottenuto un premio d'incoraggiamento dall'Istituto Lombardo di Scienze e Lettere. La maggior parte delle osservazioni che vi sono esposte furono condotte nel laboratorio di Patologia generale ed Istologia della R. Università di Pavia diretto dal professor C. Golgi; le rimanenti nell'Istituto di Anatomia Patologica dell'Ospedale Maggiore di Milano, diretto dall'emerito prosett. dott. cav. A. Visconti.

UNIVERSITY
COLLEGE
LONDON

La descrizione data dal Golgi, convalidata da Jastrowitz (91), Boll (20), Schwalbe (152), Gierke (55), Renaud (139), trovava splendida riconferma in un nuovo e magistrale lavoro del Golgi stesso (60). In questo lavoro, riassunte le pubblicazioni precedenti, egli vi aggiungeva nuovi particolari messi in evidenza dall' applicazione, anche allo studio della nevroglia, della sua reazione cromo-argentica, iniziando così, anche per la fine struttura di questo tessuto, un' era affatto nuova.

Dopo d' allora, servendosi del nuovo metodo, una schiera di valenti osservatori attese ad estendere ad ogni classe d' animali sia adulti, sia nelle varie fasi del loro sviluppo, le geniali osservazioni del Golgi.

Basterà citare a questo proposito i nomi di Nansen (127), Martinotti (121), Van Geuchten (52), Kölliker (95); le ricerche di Ramon Y Cajal (25), Lenhossech (106-107), Landowsky (103), Retzius (141), Sala (147), Berkley (13).

Le conclusioni del Golgi e degli altri autori rimasero per così dire classiche fino al 1895 nel quale anno C. Weigert (176) dimostrava l' esistenza, negli organi centrali del sistema nervoso, d' una fitta rete di fibre nevrogliche reagenti in modo speciale di fronte a determinati colori.

Il lavoro di Carlo Weigert essendo in contraddizione coi risultati del Golgi, del Kölliker e di quasi tutti quelli che nelle loro ricerche si erano serviti di metodi di dilacerazione o d' impregnazioni metalliche, riproponeva per intero il problema della struttura della nevroglia parso per un momento risolto.

Le fibre colorantesi in azzurro col violetto di metile potevansi o no identificare coi prolungamenti delle cellule di nevroglia descritte dal Golgi? Quali rapporti morfologici ed istogenici esistevano tra le fibre di nevroglia ed il corpo protoplasmatico delle cellule? Potevasi attribuire ancora a tutta la nevroglia un' origine ectodermica come già erasi strenuamente sostenuto negli anni precedenti? Come comportavansi le fibre di nevroglia di fronte ai processi patologici varii interessanti il sistema nervoso?

Queste ed altre erano le difficili questioni cui dava luogo la nuova scorperta di Carlo Weigert ed ancora oggi di molte di esse non è stata data una definitiva risoluzione ad onta delle più diligenti ricerche d' una serie notevole di valenti studiosi.

Di guisa che mi parve non inutile cercare di portare un modestissimo contributo allo studio di tali questioni così vive nel campo scientifico. La loro ampiezza ed importanza, le ricerche che ho dovuto intraprendere allo scopo, mi hanno persuaso della necessità di dividere questo mio lavoro in tre parti destinate rispettivamente allo studio della fine struttura della nevroglia dell' adulto in condizioni normali, dell' istogenesi della nevroglia e delle alterazioni di vario genere (progressive e regressive) alle quali la nevroglia va incontro in isvariati processi patologici.

I.

Struttura della nevroglia normale.

1. — Notizie storiche.

Carlo Weigert introducendo nella tecnica istologica un metodo affatto nuovo per la colorazione delle fibre di nevroglia, riponeva in onore un'antica opinione di Max Schultze (150) e Ranvier (137), secondo la quale la nevroglia è costituita d'un fitto intreccio di fibre nei punti d'incrocio delle quali sono disposti elementi cellulari non contraenti con le fibre che dei semplici rapporti di contiguità. Secondo Weigert la nevroglia è un tessuto a sostanza intercellulare fibrillare affatto simile, per quanto riguarda il piano fondamentale di struttura, al tessuto connettivo propriamente detto; le fibrille differiscono per la loro natura chimica dal protoplasma cellulare e ne sono affatto indipendenti. Le note immagini di cellule stellate, che si mettono in evidenza col metodo di Golgi, sono dovute ad una irregolare precipitazione del sale d'argento sui nuclei delle cellule e sulle fibre che vi passano accanto. Le fibrille si debbono adunque, secondo il Weigert, identificare coi prolungamenti delle cellule stellate; ma la loro connessione colle cellule sarebbe solo una falsa apparenza dovuta all'irregolare precipitazione del sale d'argento.

Contro l'opinione del Weigert sorse per primo il Pelizzi (133) in un breve studio sulle granulazioni ependimali; egli afferma che esse sono essenzialmente costituite da cellule di nevroglia *i cui prolungamenti* intrecciandosi in vario senso formano una fitta rete di fibre. Egli faceva rilevare altresì, che è solo col metodo di Weigert, col quale il protoplasma cellulare rimane incoloro, che le fibre di nevroglia appaiono indipendenti.

Più tardi Koelliker (96) pose innanzi l'ipotesi che le cellule di Golgi siano costituite da due parti; una il nucleo con alquanto protoplasma, l'altra una sottile laminetta portante dei prolungamenti; le due parti, unite intimamente fra loro durante i primi periodi della vita, perderebbero succcessivamente i loro reciproci legami per rendersi affatto indipendenti l'una dall'altra nell'adulto. Studiando la fine struttura della nevroglia col metodo di Golgi, nucleo e laminetta, a causa dell'irregolare precipitazione dei sali d'argento, apparirebbero continue, mentre al contrario il metodo di Weigert lascia scorgere che fibre e nuclei sono indipendenti.

Poi Reinke (138) espresse l'opinione che la nevroglia della sostanza bianca

del midollo spinale sia composta di cellule con prolungamenti protoplasmatici le quali corrispondono agli astrociti e di fibre che decorrono in senso affatto diverso dai prolungamenti delle cellule e ne sono indipendenti.

Nello stesso anno l' Held (71) asseriva che le fibre della nevroglia sono unite col protoplasma di determinate cellule e Robertson (143) si opponeva recisamente alle vedute di Weigert, e cercava riporre in onore l' idea espressa dal Kölliker modificandola nel senso che la supposta membranella non acquisterebbe mai una completa indipendenza. Contemporaneamente Terrazas (163) studiando la nevroglia del cervelletto concluse che essa, in generale, è costituita: 1° da astrociti a lunghi prolungamenti colorabili col metodo di Weigert; 2° da cellule munite di corte e laminari appendici capaci d' essere messe in evidenza solo colla reazione cromo-argentica; 3° da cellule nevrogliche miste, cioè con prolungamenti corti e spinosi non colorabili con violetto di metile, prolungamenti lunghi avidi del detto reattivo.

Anche a Van Geuchten (53) e ad Eurich (46) non parve accettabile l' opinione di Weigert nel senso per lo meno che tutte le fibre di nevroglia siano indipendenti dalle cellule.

Chi invece si associò al modo di vedere del Weigert è Whitwell (177) il quale, studiando la nevroglia con un suo metodo basato sull' ineguale rifrangenza delle diverse parti del tessuto nervoso, giungeva alla conclusione che l' apparato di sostegno dei centri cerebro spinali, è formato da un intreccio di fibrille nei punti d' incrocio delle quali stanno innicchiate tanto le cellule nervose, quanto quelle di nevroglia. Anche Pollack (135) è d' accordo con Weigert. Il Brodmann (23), in una comunicazione fatta a Jena alla Naturwissenschaftlichen Geselschaft, presentava alcuni preparati tendenti a dimostrare che la nevroglia normale ha la costituzione che gli attribuisce il Weigert, ma che in ispeciali condizioni patologiche, per esempio nei gliomi, non è difficile riscontrare delle grandi cellule di nevroglia munite di evidenti prolungamenti cellulari a struttura finamente fibrillare, struttura estendentesi talvolta fino a tutto il citoplasma. D' opinione quasi uguale a quella del Brodmann è il Flexner (48), secondo il quale solo nello stato fetale le fibre sono intimamente unite alle cellule.

Frattanto il Krause (97) riusciva ad applicare al sistema nervoso delle scimmie il metodo di Weigert giungendo, nell' ampio studio fatto intorno alla nevroglia di questa classe di animali, alle medesime conclusioni del Weigert.

D' opinione affatto contraria è Jamagiva (90) il quale ha applicato allo studio d' un glioma e poi della nevroglia normale un suo particolare metodo di doppia colorazione; egli ritiene che le fibre di nevroglia siano un prodotto di differenziazione della porzione più periferica del protoplasma cellulare.

Un maggior contributo alla risoluzione dell' intricato problema credette poter portare Er. Müller (126) rivolgendo le proprie ricerche al sistema nervoso dei vertebrati inferiori. Ma il notevole lavoro di questo acuto ricercatore, mentre ci ha offerto importanti ragguagli sulla struttura e disposizione della nevroglia in alcuni

pesci (Teleostei–Mixina–Anfioxus), non è stato sufficiente a fornirci un'idea esatta dei rapporti tra fibre e cellule, cioè sul punto capitale della questione. Egli stesso afferma di essere stato da prima incerto e che solo una più attenta osservazione gli ha fatto ritenere per giusta l'antica opinione del Golgi. Pur tuttavia spetta ad E. Müller il merito d'aver saputo trarre buon partito dall'uso dell'ematossilina ferrica, metodo che, opportunamente modificato, doveva più tardi dar modo all'Held d'indirizzare l'intricato problema della struttura della nevroglia verso una possibile e razionale spiegazione.

Frattanto nuovi ricercatori portavano il loro contributo alla conoscenza della dibattuta questione appoggiando alcuni la dottrina del Golgi, altri quella del Weigert.

Appartengono ai primi Studnicka (160) colle sue ricerche sulle fibre ependimali da lui riscontrate in unione col citoplasma; Obersteiner (131) col suo lavoro sulle cellule dello strato più superficiale della corteccia cerebrale; Dimitrova (42) la quale ha trovato nella ghiandola pineale, ora prolungamenti a struttura fibrillare, ora fibre libere decorrenti alquanto esternamente alle cellule. A quest'ultima anzi va data speciale lode per la grande obbiettività colla quale ha condotte le sue indagini, per la grande riserva alla quale si è attenuta nella questione dei rapporti tra cellule e fibre : « Si comprende - essa dice - che condizioni particolarmente favorevoli « d'orientamento delle sezioni e di differenziazione sono necessarie per permettere « di riconoscere le connessioni tra cellule e fibre » ; e più innanzi soggiunge : « le « fibre hanno in ogni caso rapporti assai intimi colle cellule che incrociano in « ogni senso ».

Appartengono ai secondi l'Aguerre (1) colle sue osservazioni sul midollo spinale di un vecchio sezionato due ore solo dopo la morte, l'Huber (87–88) che ha applicato allo studio della nevroglia di diversi animali il metodo di Benda, l'Hardesty (69) che ha fatto oggetto di speciale osservazione il midollo spinale dell'elefante.

Continuava così la controversa questione della struttura della nevroglia a porgere adito ad interpretazioni non solo diverse ma affatto contrarie fra loro. Su di un punto solo era unanime il parere degli istologi : nel ritenere cioè che la nevroglia fosse costituita da cellule munite di prolungamenti e da fibre le quali differiscono sia fisicamente che chimicamente dal protoplasma e dai prolungamenti cellulari, in quanto reagiscono in diversa maniera di fronte a determinate sostanze ed a determinati colori. Ma circa i rapporti tra fibre e cellule, circa il tempo nel quale avviene la formazione delle fibre, circa il modo di tale formazione e intorno a molte altre questioni, che si ricollegano direttamente o indirettamente al problema della struttura della nevroglia, regnava ancora il disaccordo più completo. Occorreva riprendere in esame con nuovi metodi tecnici, con maggiore obbiettività d'indagine, con una critica più severa, tutti o quasi tutti i problemi ai quali ho sopra accennato.

Un notevole progresso in questo senso è veramente avvenuto colle recentissime pubblicazioni dell'Held (73) e del Rubaschkin (146).

Il lavoro del Rubaschkin sebbene posteriore di un anno circa a quello dell'Held

gli è certamente inferiore, sia dal punto di vista tecnico, sia da quello dei risultati anatomici. Pur tuttavia le conclusioni generali cui giunge il medico russo, pare ad insaputa delle ricerche dell' Held, si accordano in gran parte con quelle di quest' ultimo. Il Rubaschkin si è servito nelle sue particolari ricerche di un metodo da considerarsi come una derivazione di quello di Weigert e in merito al quale avrò occasione di parlare più oltre; basti accennare per ora al fatto che con tale metodo il protoplasma di molte cellule di nevroglia resta tinto in azzurro chiaro, mostrando così un evidente rapporto di continuità colle fibre (Fig. 4-5, Tav. XXXII).

Il Rubaschkin espone l' idea che le fibre di nevroglia siano un prodotto di differenziazione di cellule embrionali a grandi prolungamenti protoplasmatici, da lui dette gliogeniche; anzi soggiunge: « Il prodotto più prossimo delle cellule gliogeniche sono cellule stellate con numerosi prolungamenti alcuni dei quali hanno subito una differenziazione (fibrillare), altri mantengono ancora la primitiva struttura finamente granulare; più tardi anche questi subiscono la medesima metamorfosi che si estende sino alla periferia del protoplasma ». Sebbene il Rubaschkin sostenga più oltre che una parte delle fibre finisce col rendersi indipendente dalle cellule, tuttavia nelle parole, che ho sopra riferite, mi pare si contenga un chiaro accenno all' ipotesi di una struttura fibrillare del protoplasma e dei prolungamenti cellulari, ipotesi che già un anno prima Hans Held aveva così brillantemente sostenuta.

Tocca infatti all' Held il merito indiscutibile di aver sottoposto la questione della struttura della nevroglia ad un esame più obbiettivo di quello che fin' allora si era fatto; d' essersi servito nelle sue ricerche di mezzi tecnici atti a porre in evidenza non una sola delle parti costituenti la nevroglia (fibre-citoplasma-nuclei), ma tanto le une che le altre: unico mezzo per farsi un chiaro concetto dei loro reciproci rapporti; d' aver messo innanzi e discusso col più fine acume, in base a dati positivi, l' idea che le fibre di nevroglia pur essendo parte chimicamente differenziata dei prolungamenti cellulari non possono essere in alcun modo considerate come indipendenti da questi. Secondo l' Held i prolungamenti cellulari costituiscono la trama più grossolana di una specie di reticolo a tre dimensioni il quale avvolge e limita tutti gli elementi nervosi; le fibre decorrono in parte nella trama del reticolo, in parte giacciono nei corpi protoplasmatici delle cellule; in parte sono libere, stanno cioè nelle maglie della rete.

La nevroglia viene così ad essere considerata come una fitta trama estendentesi in ogni senso nel parenchima nervoso e alla cui costituzione prendono parte sia le cellule coi loro prolungamenti, sia le fibre; ad essa compete un doppio ufcio, di sostegno e di nutrizione degli elementi nervosi.

Io non ho inteso, in così breve spazio, d' aver riassunto l' intero lavoro dell' Held; ciò sarebbe pressochè impossibile, non tanto per la sua ampiezza, quanto per le minute discussioni nelle quali l' autore ha creduto bene diffondersi: dovrò d' altra parte ricordarlo più volte nelle pagini seguenti, specialmente per quanto riguarda

l'origine della nevroglia a proposito della quale non mi sembra di poter condividere interamente l'opinione dell'autore. Basterà per il momento l'averne fatto cenno e l'aver ricordato come sia solo con Hans Held che la questione della struttura normale della nevroglia sia venuta ad essere considerata da un punto di vista affatto nuovo, ben avviata verso una soluzione definitiva.

Il nuovo incremento dato allo studio del tessuto di sostegno degli organi nervosi centrali era naturale facesse sorgere il desiderio di nuove indagini, rivolte sopratutto a sottoporre ad un diligente esame critico i notevoli risultati dell'Held, cercando possibilmente di ampiarli ed estenderli. Senonchè l'Held non ha pubblicato il metodo di cui si è servito, affermando che le sue ricerche non l'hanno ancora condotto all'elaborazione di un metodo applicabile con sicurezza di riuscita. La questione della struttura della nevroglia viene così a ripresentarsi come un problema di tecnica e un nuovo studio sull'argomento deve ricercare anzitutto:

1° Se tra i metodi proposti per lo studio della nevroglia non ve ne sia qualcuno che, opportunamente modificato, possa dare nuove e più precise notizie sulla sua fine struttura.

2° Se le conclusioni diverse alle quali sono giunti gli autori che si sono occupati dell'argomento non siano per caso conseguenza della diversa tecnica usata.

È appunto a questi principi che ho cercato d'informare le ricerche che nelle pagini seguenti verrò via via esponendo.

2. — Tecnica.

A prescindere dai vecchi processi di dilacerazione e macerazione, non più rispondenti alle esigenze della tecnica moderna e dalle impregnazioni metalliche, che non possono dare ragguagli sufficienti sulle fine struttura degli elementi di nevroglia, mi parve conveniente prendere in esame tutti gli altri metodi proposti in questi ultimi anni per lo studio del tessuto di sostegno degli organi centrali del sistema nervoso.

Una loro rapida rassegna bastò facilmente a persuadermi che solo alcuni di essi erano suscettibili di nuove e moderne applicazioni. Sono note la dubbia elettività dei metodi di Petrone (134) e di Van Gieson (57), di quello di Kultschitzky (98), di Beneke (11) e di Schaffer (149); la poca, per non dire la nessuna praticità di quelli di Jamagiwa (90), di Robertson (141), di Bewan Lewis (109).

Il processo di doppia colorazione di Jamagiva, che era parso una buona promessa, non diede poi nella realtà dei fatti risultato alcuno. Dei metodi di Robertson, uno rientra nelle impregnazioni metalliche; l'altro, oltre all'inconveniente di essere solo applicabile a sezioni fatte col microtomo a congelazione, è così complicato che è impossibile servirsene per uno studio d'una certa ampiezza.

Altrettanto potrebbe dirsi del metodo di Bewan-Lewis secondo il quale si fanno sezioni a fresco di cervello o di midollo spinale di animali appena uccisi, colorandole successivamente con una soluzione di Anilin-bleu-black.

Di gran lunga superiore ai metodi sopra accennati è quello di Weigert; anche esso però, sebbene abbia permesso al suo autore di darci una eccellente descrizione della topografia della nevroglia del sistema nervoso umano adulto, non mi parve il più adatto per un nuovo studio sulla nevroglia.

Non ripeterò qui una critica che già venne fatta più volte al metodo di Weigert; sono infatti note le rarità e difficoltà della sua buona riuscita, la sua esclusiva applicabilità all'uomo adulto e su materiale raccolto in condizioni di speciale freschezza, l'invisibilità del protoplasma cellulare, la necessità di fare sezioni di pezzi inclusi in celloidina le quali mal si prestano ad una fine osservazione. Molte se non tutte queste difficoltà avrebbero potuto tuttavia essere superate seguendo l'una e l'altra delle modificazioni del metodo di Weigert proposte in questi ultimi anni da Anglade e Morel (5), da Krause (97), da Aguerre (1), da Benda (10) e recentissimamente da Bartel (9).

Riusciti però che si fosse ad avere un buon preparato di nevroglia alla Weigert su fini sezioni di pezzi inclusi in paraffina e convenientemente attaccate ai vetri porta-oggetti, e si fosse trovato modo col carmino neutro o coll'eosina o con altro colore adatto di mettere in evidenza il protoplasma cellulare, non si avrebbero ancora avuti ragguagli sufficientemente chiari e precisi sul problema dei rapporti fra fibre e cellule. Osservando infatti, come io feci, con un buon obbiettivo ad immersione, preparati così allestiti, si rileva facilmente che il protoplasma cellulare non si presenta già con una sottile laminetta, quale l'hanno descritto Deiters, Golgi, Ranvier e come appare allorchè si ricorra a dei semplici mezzi di dilacerazione, ma come un alone circondante, solo per un piccolo tratto, il nucleo.

Da tale osservazione mi fu facile dedurre che i pezzi fissati nella nota miscela di Weigert o non si prestano ad essere inclusi in paraffina, o il liquido fissatore altera primitivamente la delicata lamella protoplasmatica delle cellule di nevroglia.

Presi in esame allora i diversi liquidi noti nella tecnica come buoni fissatori, ricercando se tra essi non ve ne fosse per caso qualcuno che, pur mantenendo integre le delicate cellule di nevroglia, permettesse di colorare in seguito le sezioni col metodo di Weigert. Purtroppo ad onta dei miei sforzi non riuscii mai in questo intento, sicchè risolsi di abbandonare il metodo di Weigert, e di ricercare piuttosto di raggiungere il mio scopo con uno dei metodi di colorazione della nevroglia proposti da Benda o con una delle ematossiline di Mallory (116).

Prima di esporre le particolari esperienze che mi condussero ad introdurre nella tecnica della nevroglia alcuni particolari fissanti, mi pare opportuno ricordare che il tentativo di migliorare il metodo di Weigert, in modo da renderlo adatto a più ampie ricerche, sembra riuscito al Rubaschkin. Anche il medico russo dovette esservi guidato dal concetto che seguendo le classiche norme del Weigert

le delicate cellule di nevroglia non vengono convenientemente fissate; egli infatti inietta per l'aorta la miscela fissatrice (Bicromato di potassa al 12 °/₀, acetato di rame 0.5, acido acetico 2.5, formalina 10) dopo averla portata alla temperatura di 37-38°; egli ottenne in tal modo una buona conservazione dei protoplasmi cellulari e potè studiare quali rapporti esistano tra essi e le fibre di nevroglia.

Sul valore pratico e sulla riuscita del metodo di Rubaschkin non posso dir nulla giacchè, quando esso venne a mia conoscenza, le mie personali ricerche erano già a buon punto e non ebbi quindi opportunità di far preparati di controllo; tuttavia mi sia permesso d'osservare che il metodo è applicabile solo ad animali di dimensioni relativamente piccole e che osservando le figure annesse dal Rubaschkin al suo lavoro, nasce il dubbio che il metodo possa essere insufficiente per minute ricerche (1).

Le particolari fissazioni che reputo opportuno introdurre nella tecnica della nevroglia posseggono almeno in parte i requisiti ai quali ho sopra accennato, conservano cioè il protoplasma cellulare, permettono d'includere i pezzi in paraffina e di colorare successivamente le sezioni in modo atto a mettere in evidenza sia il protoplasma, sia le fibre di nevroglia. Esse mi vennero suggerite da due recenti pubblicazioni; una del Donaggio (44), l'altra del Cajal (32).

Il lavoro del Donaggio riguarda l'azione della piridina sul tessuto nervoso.

La piridina fu usata per la prima volta nella tecnica istologica dal De Souza (41) il quale trovò che non solo è un buon fissatore, ma che impartisce inoltre ai tessuti una particolare elettività per certi colori, funzionando in tal caso anche da mordente. Più tardi il Goodall (63) se ne servì per indurire sezioni di tessuto nervoso fatte a fresco. Andriezen (4) l'adoperò, aggiunta al xilolo in parti uguali, per rischiarare le sezioni fatte col metodo di Golgi. Dopo questi autori la piridina, per quanto io sappia, non venne più usata nella tecnica almeno per ricerche sul sistema nervoso e cadde quasi in dimenticanza fino a che il Donaggio se ne servì per mettere in evidenza il fine reticolo da lui descritto nelle cellule nervose. « La « piridina - dice il Donaggio - ha azione solvente su varie parti del tessuto ner- « voso, mentre allo stesso tempo è un fissante perfetto ».

Volli provare se la piridina non potesse servire anche per lo studio della nevroglia: fissati ed induriti in piridina alcuni pezzetti di midollo spinale di bue, ne feci sezioni che colorai coll'ematossilina fosfotunstica di Mallory (116). Il risultato corrispose alle mie speranze; i protoplasmi delle cellule di nevroglia, abbastanza

---

(1) Ultimamente Labrazés e Letessier (100) hanno proposto un nuovo metodo basato sulla affinità che le fibre di nevroglia avrebbero per la fuxina fenica. Io non ho potuto esperimentarlo, ma dalla descrizione che gli autori ne danno mi sembra si riveli che con tale metodo non si mettono in evidenza che le sole fibre. Anche Flint (50) ha pubblicato un metodo per lo studio della nevroglia in merito al quale non posso dir nulla, essendomi stato impossibile procurarmi indicazioni sufficientemente chiare circa la sua applicazione.

ben conservati, erano debolmente colorati in rosa. Mentre la guaina mielinica delle fibre nervose era andata quasi completamente distrutta, le cellule di nevroglia coi loro molli e delicati prolungamenti protoplasmatici erano rimaste assai bene conservate ed apparivano nei preparati lievemente colorate in rosa come il connettivo, i cilindrassi e le cellule nervose; le fibre di nevroglia al contrario erano tinte elettivamente in azzurro. La fissazione in piridina non era tuttavia esente da difetti; questo liquido, infatti, impartiva ai pezzi una speciale durezza e fragilità per cui, il maggior numero delle volte, le sezioni si screpolavano in modo tale, da non poter più servire per accurate osservazioni.

Allo scopo di poter eliminare questi inconvenienti pensai di servirmi, invece della piridina pura, di una soluzione acquosa di piridina, oppure del nitrato di piridina.

I migliori risultati li ottenni con questo secondo liquido, sia perchè i pezzi riescono molto meno duri e friabili di quelli fissati in piridina pura, sia perchè la colorazione della nevroglia coll' ematossilina di Mallory è più facile ed evidente.

Non contento dei risultati ottenuti, desideroso d' avere fissazioni ancora migliori del protoplasma delle cellule di nevroglia, mi parve utile cercare se la piridina o il suo nitrato non potessero essere mescolate ad una soluzione di acido osmico, uno dei migliori fissatori del protoplasma che la tecnica istologica metta a nostra disposizione. Le mie ricerche ebbero questa volta esito soddisfacente; trovai infatti:

1° che il nitrato di piridina è suscettibile di essere addizionato in determinate proporzioni ad una soluzione osmica all' 1 $^{\circ}/_{\circ}$;

2° che questa miscela, sebbene abbia uno scarso potere di penetrazione, fissa i vari elementi assai bene;

3° che le sezioni di pezzi fissati in tale miscela, opportunamente imbiancate e trattate con modalità tecniche che verrò più oltre accennando, forniscono bellissime immagini di nevroglia quando vengano colorate o coll' ematossilina ferrica o con quello dei metodi di Benda che si basa sull' azione combinata del solfoalizarinato di soda e del bleu di toluidina.

Alquanto tempo prima che uscisse la pubblicazione del Donaggio, aveva Cajal (32) esposto il suo metodo per la colorazione delle neuro-fibrille, fissando a questo scopo i pezzi direttamente in nitrato d' argento. Non appena mi fu noto il metodo di Cajal feci tosto alcuni preparati allo scopo di verificare se con questo metodo riuscisse possibile anche una colorazione elettiva delle fibre di nevroglia ed eventualmente uno studio dei rapporti tra fibrille e protoplasmi cellulari. Debbo dir subito che il metodo di Cajal si dimostrò completamente inadatto a questo scopo. Con tal metodo le fibrille di nevroglia non si colorano mai; però mi venne fatto di osservare: Che il citoplasma degli elementi di nevroglia riesce abbastanza ben conservato apparendo lievemente colorato in giallastro; che le sezioni di pezzi trattati col metodo di Cajal e sottoposte poi ai soliti processi d' imbiancamento acquistano una

elettività spiccata per alcuni colori quasichè il nitrato d'argento funzioni da mordente.

Applicai allora, a sezioni di pezzi di sistema nervoso fissati in nitrato d'argento e opportunamente imbiancate, il metodo di Benda sopradetto ed ottenni dei discreti preparati di nevroglia, i quali, se non danno molte precise notizie sulla questione dei fini rapporti tra cellule e fibre, possono tuttavia essere utilizzati come preparati di controllo a quelli fatti cogli altri metodi di cui sopra ho parlato.

Credo opportuno esporre ora un po' più dettagliatamente i metodi su accennati.

Metodo I.

1° *Fissazione ed inclusione.* - Piccoli pezzetti di tessuto nervoso vengono immersi per 24-48 ore in nitrato di piridina puro. (Sono solito di preparare il nitrato di piridina volta per volta, seguendo l'indicazione del Donaggio e precisamente: a 72 parti di piridina pura Merck, si aggiungono 28 parti di acido nitrico al 50 %: mescolare adagio e con precauzione i due liquidi, producendosi notevole sviluppo di calore e molti vapori).

I pezzi tolti dal liquido fissatore, lavati in acqua corrente per circa 6 ore, vengono passati nella serie degli alcool, rischiarati in olio di cedro e inclusi in paraffina a 52°.

2° *Colorazione.* - Le sezioni dello spessore di 6-8 micron vengono attaccate ai vetri porta-oggetti con acqua ed albumina e poi come di solito sparaffinate, passate per la serie discendente degli alcool e sciacquate in acqua; successivamente le sezioni vengono poste per 15 minuti in una soluzione acquosa al 0.25 % di permanganato di potassa, sciacquate in acqua e imbiancate in una soluzione acquosa di acido ossalico all' 1 %; infine le sezioni vengono messe a colorare per 24-48 ore ed anche più in ematossilina fosfotunstica di Mallory (per avere delle buone colorazioni è necessario servirsi di una buona ematossilina vecchia di almeno tre o quattro mesi od anche più); sciacquare in acqua distillata, passare per la serie ascendente degli alcool, rischiarare in xilolo, montare in balsamo.

Metodo II.

1° *Fissazione ed inclusione.* - Piccoli pezzetti di tessuto nervoso vengono immersi per 36-48-72 ore nella miscela seguente: nitrato di piridina parti 3, soluzione di acido osmico all' 1 % parti 1, avendo cura di cambiare il liquido almeno una volta. Lavare in acqua corrente per 6-12 ore, indurire nella serie degli alcool; includere in paraffina come sopra.

Giova avvertire che il liquido penetra molto difficilmente, che i pezzi devono

quindi essere piuttosto piccoli e si deve aver cura che le prime sezioni non vadano perse.

2° *Colorazione.* - Le sezioni dello spessore di 4-6 μ vengono attaccate ai vetri porta-oggetti con acqua ed albumina e poi sparaffinate come di solito, portate attraverso gli alcool fino all' acqua e imbiancate col solito metodo del permanganato di potassa e dell' acido ossalico. Le sezioni così trattate possono essere colorate, sia coll' ematossilina ferrica secondo Heidenhain, sia secondo il metodo di Benda, applicando alle sezioni tutti i mordenti che questo autore applica ai pezzi.

Siccome Benda ha successivamente alquanto modificato il suo primitivo procedimento, così credo opportuno ripetere in succinto a quali modalità sono solito attenermi.

a) *Applicazione dei mordenti.*

1° Immergere le sezioni per 24 ore nel mordente per la nevroglia di Weigert, tenendo il recipiente nel quale stanno le sezioni nel termostato a 36°.

2° Sciacquare in acqua; immergere le sezioni per 24 ore in acido cromico al 2 °/₀ tenendo il recipiente alla temperatura della stanza.

3° Sciacquare in acqua; immergere le sezioni per 24 ore in allume di ferro ammoniacale al 2 °/₀, tenendo il recipiente alla temperatura della stanza.

b) *Colorazione.*

1° Colorare per 24 ore in una soluzione acquosa di solfoalizarinato di soda color ambra gialla. La soluzione si ottiene aggiungendo ad una vaschetta d' acqua distillata alcune goccie d' una soluzione alcoolica in alcool a 70° di solfoalizarinato di soda (Grübler).

2° Sciacquare in acqua; colorare per 15 minuti primi in una soluzione di bleu di toluidina all' 1 °/₀₀; riscaldare prima, colorare poi, mentre si raffredda.

3° Immergere in una soluzione d'acido acetico all' 1 °/₀; disidratare in alcool assoluto, differenziare in creosoto controllando al microscopio; sciacquare in xilolo cambiato più volte, montare in balsamo.

Metodo III.

1° *Fissazione ed inclusione.* - Piccoli pezzi di sistema nervoso vengono lasciati in nitrato d' argento al 3 °/₀ per 4-5 giorni in un termostato a 36-37°. Dopo rapida lavatura in acqua, i pezzi vengono passati per gli alcool e inclusi come di solito.

2° *Colorazione.* - Le sezioni attaccate ai vetri porta-oggetti con acqua albuminata, sparaffinate in xilolo, portate fino all' acqua attraverso la serie degli alcool, vengono imbiancate come di solito e colorate secondo il procedimento di Benda, come nel metodo secondo.

È all' applicazione di tali metodi di fissazione e colorazione ch' io debbo la maggior parte dei reperti dei quali verrò nelle pagini seguenti facendo parola,

sebbene non abbia mancato a scopo di controllo di corredare le mie osservazioni, quando mi fu possibile, con preparati fatti sia col metodo classico di Weigert, sia colla reazione nera di Golgi.

I metodi da me proposti mi furono assai utili, salvo lievi modificazioni delle quali dirò nei seguenti capitoli, anche per lo studio dell'istogenesi della nevroglia e della nevroglia patologica.

I metodi suesposti mi diedero argomento di una breve nota fino dal maggio 1905. In seguito ho continuato a servirmene ottenendone sempre buoni risultati; è però sopratutto al mio metodo I che richiamo l'attenzione per la sua facile e semplice applicazione e per la pratica utilità di cui potrebbe tornare specialmente nello studio della nevroglia patologica. A questo proposito credo opportuno aggiungere i seguenti schiarimenti suggeritimi da una più lunga esperienza:

1° I pezzi possono rimanere anche lungo tempo nella miscela fissatrice senza soffrirne troppo.

2° L'ematossilina fosfotunstica della quale sono solito servirmi si prepara secondo la seguente formula:

soluzione acquosa di acido fosfotunstico (Merck) all'1 %	gr.	100
ematossilina (Grübler)	»	0.10

Sciogliere prima l'ematossilina in poca acqua calda, aggiungerla dopo alla soluzione d'acido fosfotunstico.

3° *L'ematossilina forfotunstica messa in commercio dalla ditta Grübler non colora affatto; non saprei dirne le ragioni ma suppongo ciò dipenda dall'esservi forse un eccesso d'acqua ossigenata.*

4° Le ematossiline appena preparate non colorano che assai debolmente; le troppo vecchie non differenziano, ma impartiscono a tutta la sezione una tinta uniforme azzurro-violacea; quest'*ultime però possono essere facilmente ringiovanite con l'aggiunta di una piccola quantità di ematossilina preparata di recente. Sono appunto queste miscele che danno di solito i migliori risultati.*

Per quanto riguarda il materiale di studio mi servii specialmente di sezioni di midollo spinale, sia dell'uomo, sia di varii vertebrati superiori (bue, cavallo, cane, coniglio, pollo).

Buone osservazioni potei pure fare nel bulbo, nella corteccia cerebrale, nella sostanza bianca del cervelletto dei medesimi animali. Un materiale eccellente per lo studio di fini particolarità strutturali della nevroglia trovai nell'ottico, dove la assenza di cellule nervose, toglie ogni dubbio circa la natura degli elementi che si osservano.

Ho rivolto pure la mia attenzione alla nevroglia del midollo spinale dell'*Anfioxus*, dell'*Amocoetes*, della Lampreda e della Torpedine, del bulbo e dell'ottico dell'*Arcipensis Sturio*.

Della così detta nevroglia degli invertebrati non ho creduto di occuparmi, non essendovi ancora ragioni sufficienti per ritenere ch' essa corrisponda alla nevroglia dei vertebrati.

3. - Struttura della nevroglia.

a) *L' ependima.*

Io non ho fatto oggetto di speciali ricerche l' ependima, sia perchè avrei dovuto addentrarmi nella trattazione di molte e delicate questioni non aventi coll' argomento del presente lavoro che rapporti indiretti, sia perchè già se ne occuparono di recente lo Studnika (160), l' Held ed il Rubaschkin. Per quanto riguarda il problema generale della struttura della nevroglia sarà sufficiente esporre alcune particolarità riguardanti il prolungamento periferico delle cellule ependimali.

Quando si prendono in esame sezioni di midollo spinale o di bulbo trattate secondo il primo o il secondo dei metodi indicati nelle pagini precedenti, è facile osservare numerose cellule ependimali dalla cuì porzione più periferica si diparte un vero e proprio prolungamento a struttura finamente fibrillare. Il prolungamento colorato in rosa più o meno carico, a seconda del metodo prescelto, è facilmente distinguibile dalle fibrille tinte in azzurro o in bleu intenso; esso, piuttosto largo alla sua origine, va assottigliandosi via via che si allontana dal corpo cellulare; la sua lunghezza è varia: nel maggior numero dei casi esso si perde nel fitto intreccio della nevroglia sottoependimale, talvolta, specialmente ai lati ventrale e dorsale del canale centrale, può essere inseguito per lunghissimi tratti; le fibrille seguono il decorso e si accompagnano costantemente al prolungamento cellulare; accompagnandole per un certo tratto verso il corpo della cellula si vedono giungere fin presso al nucleo dove sembrano terminare dopo aver formato attorno ad una parte del nucleo stesso una specie di cestello o di cuffia (fig. 1, Tav. 5).

La breve descrizione che son venuto facendo lascia facilmente comprendere come circa la struttura del prolungamento periferico delle cellule ependimali io debba accordarmi colle vedute dell' Held e ritenere con quest' autore che la supposta indipendenza delle fibre ependimali non sia che il frutto di una tecnica manchevole ed insufficiente; tutti quei metodi infatti che, per difetto di fissazione o di colorazione, non mettono in evidenza che la parte fibrillare della nevroglia, hanno lasciato facilmente ritenere che le fibrille siano indipendenti dai rispettivi citoplasmi e che i prolungamenti cellulari, adempiuto al loro compito di elaborare durante lo sviluppo le fibrille, siano andati man mano atrofizzandosi per poi scomparire del tutto nell' adulto; al contrario una tecnica appropriata lascia scorgere che non solo i prolungamenti delle cellule ependimali esistono, *ma ch' essi stanno in intimo rapporto colle fibrille.*

Di quale natura poi sia quest' intimo rapporto, se cioè le fibrille siano situate

dentro il prolungamento protoplasmatico o vi siano semplicemente applicate sopra, è questione assai più complessa e di difficile e forse d'impossibile risoluzione; io mi esimo dal trattarla ora, dovendo farlo più innanzi da un punto di vista più generale per tutte le cellule di nevroglia.

b) *La nevroglia diffusa.*

Prendo all'Held questa denominazione che bene si adatta a indicare tutto il tessuto interstiziale degli organi nervosi e la cui struttura elementare è sempre la medesima; piccole differenze certamente non mancano, esse però non sono tali che non si possa applicare a tutti gli elementi nevroglici le conclusioni tratte dallo studio della nevroglia di alcune sole regioni del sistema nervoso centrale.

D'altra parte una descrizione particolareggiata della topografia della nevroglia adulta è già stata data dal Weigert, sicchè il nuovamente occuparmene, oltre al condurmi lungi dal primitivo intento di questo lavoro, potrebbe facilmente essere causa d'inutili ripetizioni.

Se si esamina ad un modesto ingrandimento una sezione trasversa di midollo spinale di bue trattata secondo le modalità tecniche del mio metodo I (fissazione in nitrato di piridina, colorazione con ematossilina di Mallory), si rileva subito una specie di reticolato a maglie più o meno ampie a seconda dei punti vari della sezione che si osserva; il reticolato è essenzialmente costituito da un intreccio grossolano di filamenti colorati in rosa e da una serie di fibrille di nevroglia tinte elettivamente in azzurro, le quali s'accompagnano nel loro decorso ai filamenti stessi. Negli spazi del reticolo stanno rispettivamente fibre e cellule nervose, nei punti nodali cellule di nevroglia.

A piccolo ingrandimento però è impossibile farsi un concetto dei rapporti che decorrono tra le varie parti costituenti questo grossolano reticolato; per far ciò occorre osservare il preparato ad un più forte ingrandimento sottoponendolo ad un esame più rigoroso e minuto; in tal modo si rilevano maggiori e più interessanti particolari: I filamenti colorati in rosa non sono che esili e sottili propaggini delle cellule di nevroglia; in qualunque senso infatti vengano seguiti essi terminano sempre ad una cellula in prossimità della quale perdono l'aspetto di filamenti, divengono alquanto lamellari e si continuano infine col protoplasma cellulare medesimo. Questo modo di disporsi è di particolare evidenza e più proprio della sostanza bianca del midollo spinale, mentre nella sostanza grigia il seguire per lungo tratto i prolungamenti cellulari è più difficile e possibile solo in quei preparati nei quali la differenziazione sia molto ben riuscita. Le fibre di nevroglia *seguono quasi sempre nel loro decorso le delicate propaggini cellulari e stanno loro sovrapposte in modo che tra le une e le altre vengono a stabilirsi intimi rapporti* sulla cui natura mi riservo di parlare più a lungo nelle pagini seguenti.

Fibre e prolungamenti cellulari sono facilmente distinguibili in vicinanza dei corpi protoplasmatici delle cellule, sia per il loro diverso aspetto, sia per la loro diversa elettività di fronte alla sostanza colorante. Le fibre di nevroglia hanno

infatti quei caratteri di rigidità che le ha fatte paragonare a fibre elastiche, sono nei miei preparati colorate in azzurro violaceo, non si anastomizzano mai fra loro; i prolungamenti cellulari sono molli, colorati in rosa, sembrano fondersi coi prolungamenti delle cellule vicine. Via via però che ci si allontana dal corpo protoplasmatico delle cellule, diventa alquanto più difficile distinguere le propaggini cellulari dalle fibre di nevroglia. Allo scopo è necessario disporre di preparati nei quali la colorazione di contrasto sia di tutta evidenza; si può allora scorgerle entrambe ad onta dell' esiguità delle prime, della finezza delle seconde e per quanto i loro reciproci rapporti siano, direi quasi, ancor più intimi e complessi. Un' idea della rispettiva posizione delle fibre e dei prolungamenti cellulari porge la Fig. 2 tolta da una sezione di midollo spinale di cavallo e trattata secondo il mio metodo primo. Le fibre decorrono appunto sui prolungamenti protoplasmatici delle cellule i quali costituiscono la trama di un reticolo a grossolane maglie; le fibre ben evidenti in prossimità dei corpi cellulari hanno aspetto più delicato via via che se ne allontanano, esse s' incrociano e si sovrappongono in vario modo senza anastomizzarsi mai tra loro. La mia fig. 2, Tav. 5, è affatto simile alle fig. 12–13 del lavoro dell' Held, il quale ritiene pure che la grossolana trama sulla quale stanno le fibre sia costituita dai prolungamenti cellulari.

Non meno interessante ad osservarsi è la disposizione delle fibre di nevroglia in corrispondenza dei corpi protoplasmatici. Giunte esse che siano in prossimità delle cellule sembrano dividersi in molte e fini fibrille, le quali, ora procedono fin sul corpo della cellula incrociandosi in varia guisa e venendo così a mascherare parzialmente il nucleo, ora s' interrompono e sembrano finire bruscamente al bordo cellulare, ora decorrono per un certo tratto lungo il bordo cellulare medesimo e passano poi in un prolungamento vicino, per modo che, se il citoplasma non fosse ben conservato dal fissatore e messo in evidenza con opportuna colorazione di contrasto, sembrerebbero indipendenti. *Le fibrille vengono in tal modo a prendere parte importantissima nell' intima costituzione delle cellule di nevroglia il cui corpo protoplasmatico resta a sua volta limitato e compreso dalle fibrille medesime.* Cellule con siffatta struttura si trovano in gran numero nel midollo spinale del bue; ne ho disegnata una nella fig. 3, Tav. 5, dalla cui semplice osservazione è facile dedurre come non si possa in alcun modo parlare di fibre e di cellule non contraenti fra loro alcun legame anatomico, ma che al contrario le fibre debbano considerarsi come parti essenziali del citoplasma.

Elementi simili potei riscontrare nel midollo spinale dell' uomo, del cane, del cavallo e del coniglio, dove, piccole differenze a parte, la nevroglia si presenta con quei caratteri strutturali che ho cercato di descrivere per il midollo spinale del bue. Si tratta sempre degli stessi elementi lamellari con propaggini protoplasmatiche più o meno evidenti, con nucleo di grandezza varia situato ora alla periferia della cellula, ora centralmente ad essa; si scorgono sempre gli stessi rapporti tra fibrille e protoplasma cellulare, il quale è come compreso e racchiuso

tra le fibrille che gli decorrono o lungo il bordo o l'attraversano da parte a parte o gli formano sopra una specie di tenue intreccio.

Gli elementi che son venuto descrivendo e dei quali ho cercato dare un esempio nella fig. 3, possono a mio credere essere paragonati alle forme lamellari che si mettono in evidenza con semplici mezzi di dilacerazione, alle così dette cellule a ragno di Golgi, alle *gliacells* di Robertson, alle forme stellate di Weigert, con questa diversità che nei preparati per dilacerazione la struttura fibrillare del citoplasma delle cellule di nevroglia non è evidente per difetto di una colorazione differenziale; nell'impregnazioni metalliche (reazione nera – metodo di Robertson) molte e fini particolarità di struttura restano nascoste dall'irregolare precipitazione dei sali d'argento o di platino; nell'immagini che si osservano nei preparati allestiti secondo il metodo di Weigert il delicato protoplasma cellulare è retratto ed incoloro.

A questa stessa categoria di elementi mi sembra dover ascrivere quelli da me disegnati nelle figg. 14, 17, 18, Tav. 6. La fig. 14 rappresenta una grande cellula di nevroglia tolta da una sezione di bulbo di bue trattata secondo le modalità del mio metodo II (fiss. miscela osmio-piridinica, color. col metodo di Benda) col quale le fibre restano colorate in bleu carico su fondo rosa. Si tratta di un elemento di dimensioni maggiori del comune il quale ricorda, sia per la disposizione delle fibre, sia pei rapporti ch'esse hanno col citoplasma, una grande cellula rappresentata nella fig. 7 *a*, Tav. I del lavoro dell'Held e dall'autore ascritta alle così dette « radiärgebündelten Gliazellen »; i singoli prolungamenti della cellula, sia nella figura dell'Held, sia nella mia, sono infatti costituiti da veri fascetti di fibre le quali portatesi fin sul corpo cellulare divengono più esili, si allontanano le une dalle altre e vengono a comprendere tra loro il nucleo.

La fig. 18 rappresenta un elemento di nevroglia dell'ottico di cavallo, nel quale è notevole il decorrere delle fibre nella porzione più marginale del corpo protoplasmatico; anche l'Held ha osservato cellule simili a questa (fig. 7, Tav. I) e le ha indicate col nome di « radiärgefaserte Gliazellen » volendo indicare con tale denominazione che i prolungamenti di queste cellule comprendono un numero assai più esiguo di fibrille che non le radiärgebundelten sopra citate. Nella fig. 17 io ho disegnato una grossa cellula di nevroglia dell'ottico del bue; essa é meritevole di particolare osservazione per il ricco sviluppo del suo protoplasma e perché lascia scorgere con molta evidenza la fine struttura fibrillare del protoplasma stesso.

Come la fig. 14 così appartengono a sezioni di bulbo di bue gli elementi rappresentati nelle mie figg. 15 e 16; ne ho fatto due separati disegni sembrandomi che potessero molto opportunamente servire a dimostrare i rapporti che le fibrille assumono talvolta col nucleo; in questi casi le fibrille, riunite a fascetto lungo i prolungamenti, giunte che siano in prossimità del bordo della cellula, divaricano alquanto e passano poi, parte sopra, parte sotto al corpo protoplasmatico limitandolo o comprendendolo in una specie d'intreccio; il nucleo viene a trovarsi così tra le

fibrille che lo ricoprono e lo nascondono quasi per intero; la cosa di tutta evidenza nei preparati non è che male, difficilmente rappresentabile nelle figure.

Per lo studio della fine struttura delle cellule nevrogliche mi servì pure assai bene l'ottico di coniglio specialmente perchè in questo animale l'ottico è molto sottile e si presta assai bene ad essere fissato nella mia miscela osmio-piridinica la quale non è dotata che di scarsa penetrabilità; l'ottico del coniglio inoltre è fascicolato; ma il connettivo propriamente detto, che limita i singoli fascetti, è assai modicamente sviluppato; in preparati quindi fissati nella mia miscela osmio-piridinica, poi colorati coll'ematossilina ferrica secondo Heidenhain e trattati infine con una soluzione acquosa di rosso di Bordeaux, le fibre di nevroglia colorate in bruno cupo sono particolarmente evidenti sul fondo rossastro dei protoplasmi cellulari, mentre i cilindrassi sono tinti in rosa pallido ed il connettivo in rosa più vivo. Gli elementi che si possono osservare nell'ottico del coniglio (fig. 6, Tav. 5) sono alquanto più piccoli di quelli che ho descritto nelle pagini precedenti ed hanno forma non sempre stellata, ma astrazion fatta da queste lievi diversità essi posseggono la stessa fine ed elegante struttura fibrillare che si riscontra nelle cellule dell' ottico del bue, del cavallo e dell' uomo; anche qui le fibrille sono più evidenti in prossimità dei corpi protoplasmatici, si riuniscono a fascetti lungo i prolungamenti dando luogo infine a filamenti di vario spessore i quali, o s' intersecano coi prolungamenti delle cellule vicine, o terminano sui vasi e sui fascetti connettivali in eleganti piedi di impianto.

Anche nella sostanza grigia del midollo spinale si possono mettere in evidenza elegantissime cellule di nevroglia a struttura fibrillare salvo che qui, come ho fatto già sopra notare, è necessario disporre di preparati nei quali la colorazione di contrasto sia molto bene riuscita. La necessità di questa precauzione tecnica proviene sia dalla maggior ricchezza di nevroglia (cellule e fibre) della sostanza grigia, sia dal fatto che qui la nevroglia non ha quella disposizione regolare che si osserva nelle sezioni trasverse od oblique della sostanza bianca. Si osservino a questo proposito le mie figure 4 e 5, Tav. 5.

La fig. 4 pone in evidenza un modo particolare di disporsi *in serie* delle cellule di nevroglia, da me spesso notato, sia nella sostanza bianca che nella grigia, ma specialmente in quest' ultima; le cellule di nevroglia stanno in questi casi così accosto le une alle altre che diventa difficilissimo, talvolta financo impossibile, dire se un determinato prolungamento appartenga ad una cellula o all' altra che immediatamente la segue. Si comprende come specialmente in questi ultimi casi, tolto il colore di contrasto, non si abbia più che l' immagine di un intreccio di fibre apparentemente libere.

Nella fig. 5 sono rappresentate due cellule di nevroglia le quali erano nel preparato sovrapposte in guisa che una di esse nascondeva buona parte dell' altra; erano pur tuttavia evidentissime le loro singole individualità e l' eleganza della loro struttura fibrillare. Notevole ancora in questo caso era il distaccarsi da esse di

prolungamenti quasi ad angolo retto; disposizione questa che mi accadde di osservare anche qualche altra volta.

La descrizione fin qui fatta e le figure che la illustrano, si riferiscono naturalmente a quella disposizione che la nevroglia mostra di avere in preparati allestiti con ogni cura e scelti fra i meglio riusciti. Accade talvolta, per eccessiva sottigliezza della sezione o per un leggero raggrinzamento dei delicati protoplasmi cellulari sottoposti a tante diverse manipolazioni o per qualche altro difetto di una tecnica che non è e non può essere perfetta, che molte fini particolarità strutturali non possano essere rilevate; che i corpi protoplasmatici delle cellule siano interrotti nella loro continuità e i loro rapporti, sia coi nuclei, sia colle fibre, divenuti diversi. Occorre in tali casi essere guidati, nell'interpretazione dei preparati, dalla maggior prudenza e da ripetute osservazioni, se da false apparenze non si vuol trarre conclusioni in parte o in tutto errate. Questo ho voluto avvertire giacchè, specialmente per quanto riguarda la nevroglia, troppo spesso in base a reperti mal sicuri si son fatte affermazioni dimostratesi poi ad un esame più rigoroso prive di fondamento positivo.

A quanto son venuto dicendo intorno alla nevroglia del midollo spinale, del bulbo e dell'ottico credo opportuno far seguire qualche osservazione riguardante la struttura degli elementi nevroglici dello strato più superficiale della corteccia cerebrale umana. In questa regione le cellule di nevroglia si presentano un poco diversamente dal solito; il nucleo è situato alla periferia, piccolo e colorato fortemente in azzurro violaceo tanto dall'ematossilina di Mallory quanto dalla toluidina, in nero dall'ematossilina ferrica; il corpo cellulare è pure più piccolo e più spiccatamente lamellare di quello degli elementi di nevroglia del midollo spinale e del bulbo; esso è munito di prolungamenti più numerosi da un lato che dall'altro e precisamente da quello che guarda la superficie libera della corteccia ed è opposta al nucleo (figg. 7-8, Tav. 5 e fig. 19, Tav. 6); i prolungamenti sono un poco rigidi, di una particolare finezza e si tingono elettivamente in azzurro o in nero a seconda della reazione usata; essi decorrono senza dividersi verso la superficie cerebrale e terminano sulla meninge o su di un vaso o, come accade più spesso, si perdono nel fine straterello di fibre nevrogliche sottomeningeo.

Il corpo cellulare mostra infine in preparati, nei quali la differenziazione sia ben riuscita, una struttura fibrillare estremamente fine e delicata (fig. 7, Tav. 5) ma in tutto simile a quella descritta per le cellule del midollo, del bulbo e dell'ottico. *Le fini fibrille poggiano sul protoplasma che nel maggior numero dei casi è omogeneo, talvolta sembra possedere una sua particolare struttura reticolare* (fig. 8, Tav. 5) sulla cui interpretazione rimasi lungo tempo in dubbio. Il fatto era già stato notato dall'Held (figg. 6-7, Tav. 1), il quale, parlando di tali elementi, dice d'averne osservati alcuni soltanto e che si trattava d'una specie di vacuolizzazione dovuta forse ad un'azione alterante del liquido fissatore. A me pure non sembra ad ogni

modo che si tratti di un fatto normale, ma sono inclinato piuttosto a ritenerlo una speciale forma di degenerazione vacuolare; mi confermerebbero in tale idea due fatti: 1° che i preparati nei quali ho osservato la cosa, appartenevano ad una serie di sezioni della corteccia cerebrale d'un vecchio (fig. 8); 2° che mi accadde di osservare elementi affatto simili in una neoformazione gliale (fig. 54, Tav. 9), dove si notavano altre numerose alterazioni d'indole regressiva.

Qualche osservazione riguardante la struttura elementare della nevroglia feci pure nel cervelletto di bue e di coniglio. Nel primo di questi animali non mi fu difficile mettere in evidenza nella sostanza bianca cerebellare alcuni elementi che, per quanto piccoli, lasciavano scorgere una tenue struttura fibrillare, che non trovo opportuno ridescrivere trattandosi di un fatto che oramai posso dire costante. Nel cervelletto di coniglio riescii a colorare delle lunghe fibre di nevroglia che si dipartivano da corpi cellulari posti nello strato delle cellule di Purkinje e, attraversato tutto lo strato molecolare, andavano a terminarsi sotto la meninge in eleganti piedi d'impianto. Queste fibre sono probabilmente da identificarsi con quelle conosciute col nome di fibre di Bergmann; siccome però si tratta di un reperto incostante, così mi limito a farne soltanto un cenno.

Ricorderò per ultimo che nel cervello anteriore della torpedine ho avuto modo d'osservare subito sotto la meninge delle eleganti cellule con corpo protoplasmatico lamellare, con corti e tozzi prolungamenti assai bene messi in evidenza dal bleu di tolluidina.

Io non ho fin'ora parlato che di cellule e di fibre in connessione evidente fra loro; pure l'esame di molti preparati lascia scorgere ancora un gran numero di fibre a decorso vario che spesso non si possono riferire a nessun elemento contenuto nella sezione. Così, per esempio, nella porzione più periferica del midollo spinale del bue, del cavallo, dell'uomo si scorgono dei veri strati di fibre a decorso circolare, vicinissime le une alle altre, tra le quali sono situati rari elementi caratterizzati dalla nota struttura fibrillare. Queste cellule sono fornite, a dir vero, di prolungamenti ma essi si dirigono verso la meninge, hanno cioè decorso normale a quello delle fibre e il più delle volte mantengono quest'andamento fino alla meninge dove terminano in eleganti piedi d'impianto.

Anche alla superficie libera delle circonvoluzioni cerebrali e nella sostanza grigia spinale si possono facilmente vedere ammassi più o meno densi di fibre incrociantesi in tutti i sensi e che non sembrano assumere alcun rapporto di continuità cogli elementi tra loro situati. Si dovrebbe concluderne che gli ammassi di fibre di nevroglia dei quali si fa parola, sono costituiti da fibre libere od indipendenti. Pur tuttavia, prima d'affermare tale indipendenza come vera, conviene ricercare se non vi siano argomenti e fatti che la contraddicano o per lo meno la mettano fortemente in dubbio.

Le fibre con decorso parallelo alla periferia del midollo o alla superficie libera

delle circonvoluzioni cerebrali potrebbero anzitutto essere riferite a cellule situate profondamente nel parenchima nervoso, i prolungamenti delle quali, giunti alla periferia, prendano un andamento più o meno circolare.

Una simile possibilità troverebbe appoggio in un'osservazione fatta già dal Golgi il quale, notati gli strati circolari di fibre della periferia del midollo, soggiunge: « Alla loro formazione concorre un gran numero di prolungamenti delle cellule situate più o meno profondamente entro il midollo » (Op. Omn. vol. II, pag. 465). Io ho cercato di mettere in evidenza un fatto simile ricorrendo all'artificio tecnico di praticare sezioni di uno spessore alquanto maggiore del solito; in tal modo mi occorse di osservare disposizioni delle cellule di nevroglia simili a quelle rappresentate nelle figg. 9 e 11, Tav. 5. La prima di esse, copiata da una sezione trasversa di un midollo spinale umano, rappresenta appunto una cellula di nevroglia i cui prolungamenti giunti presso la superficie libera del midollo sembravano assumere decorso circolare; l'altra figura illustra un fatto consimile da me osservato in una sezione di corteccia cerebrale umana, salvo che qui il lungo prolungamento, il quale distaccandosi dalla cellula si andava a perdere nello strato più superficiale delle fibre di nevroglia, era stato ad un certo punto bruscamente tagliato; ciò potrebbe lasciar supporre che consimili prolungamenti abbiano non solo un decorso molto lungo, ma si portino anche a livelli diversi da quelli in cui si trovano i rispettivi corpi cellulari.

La constatazione dei fatti sopradescritti non è tuttavia sempre agevole e facile specialmente quando ci si serva di materiale umano a completo sviluppo o di grossi animali (bue, cavallo) dove lo sviluppo degli strati periferici di fibre è sempre molto grande. Meglio si prestano allo scopo il midollo spinale di piccoli animali (cavia, topo) o di bambini neonati dove lo spessore degli strati nevroglici-periferici è di gran lunga minore. Come appunto si rileva dalle mie figg. 38 e 35, Tav. 7, disegnate rispettivameute da sezioni di midollo spinale di topo e di feto umano a termine, è più facile persuadersi allora che alla formazione dei detti strati partecipano prolungamenti di cellule situate più o meno profondamente nel parenchima nervoso.

La presenza di densi strati di fibre apparentemente libere alla periferia del midollo o della corteccia cerebrale potrebbe ancora essere interpretata nel senso che alla superficie di tali organi siano applicate cellule di nevroglia con numerosi prolungamenti a direzione pressochè parallela alla superficie stessa.

Questa dimostrazione riuscita al Golgi e ad altri [Martinotti (121), Andriezen (4)] che come il Golgi si servirono della reazione nera e facevano sezioni piuttosto grosse di pezzi non inclusi, è molto difficile a chi, per ragioni di tecnica, è obbligato a far sezioni di una certa sottigliezza di pezzi inclusi in paraffina. Pur tuttavia la cosa non è impossibile quando, anche in questo caso, si ricorra a qualche artificio tecnico come, il servirsi di materiale d'individui non a completo sviluppo, fare sezioni di spessore maggiore del consueto, far seguire all'ordinario processo di colorazione una seconda colorazione del fondo ecc. Così facendo, la cosa è di

molto facilitata e si possono osservare elementi di nevroglia il cui corpo è situato quasi alla superficie del midollo o della corteccia cerebrale, dai quali si dipartono prolungamenti alcuni dei quali si dirigono verso l'interno della sostanza nervosa, altri, e non sono i meno numerosi, seguono un decorso più o meno parallelo alla rispettiva superficie spinale o cerebrale. Un'idea di tale disposizione danno le figg. 10 e 12, Tav. 5. La fig. 10 fu disegnata da una sezione longitudinale del midollo spinale di un feto umano a termine. La fig. 12 fu tolta da una sezione di corteccia cerebrale di un epilettico, gentilmente favoritami dal dott. Guido Sala della Clinica Psichiatrica di Pavia. Tali figure mi sembra ricordino assai bene una consimile disposizione delle cellule di nevroglia e dei loro prolungamenti osservata da Martinotti e da Andriezen.

Circa poi gli ammassi di fibre di nevroglia della sostanza grigia spinale io non ho che a richiamare quanto già dissi a proposito delle figg. 4 e 5, Tav. 5, a pag. 27.

Anche per quanto riguarda quindi gli ammassi di fibre situati alla periferia del midollo, del cervello o nella sostanza grigia spinale, non mi sembra, in base alle osservazioni che son venuto fin qui facendo, di poter accettare l'ipotesi di Weigert e dei suoi seguaci, di una completa indipendenza delle fibre di nevroglia dalle rispettive cellule.

D'altra parte il concetto di una tale indipendenza potrebbe essere respinto anche in base ad alcune considerazioni riguardanti il modo particolare di disporsi dei prolungamenti delle cellule di nevroglia in una rete protoplasmatica tridimensionale la quale, secondo Held, si estenderebbe a tutti gli organi del sistema nervoso centrale. Io mi esimo dall'esporre ora queste particolari considerazioni, trovando più opportuno il farlo, da un punto di vista più ampio, nelle pagini seguenti dopo aver trattato dei rapporti della nevroglia colle cellule e colle fibre nervose.

A completare lo studio della fine struttura della nevroglia resta ancora ad esaminare un importante lato della questione, quello che riguarda la natura degli intimi rapporti che decorrono tra le fibrille e il citoplasma, cioè tra la parte differenziata e la non differenziata delle cellule di nevroglia. Io ho ritardato finora la discussione di tale problema, sia perchè essa è e non può essere che eminentemente dottrinale, sia perchè le conclusioni che se ne possono ricavare sono di indole generale ed applicabili a tutti gli elementi della nevroglia.

Le ipotesi che si possono fare a proposito dei rapporti tra fibrille e citoplasma si riducono essenzialmente alle due seguenti:

1° Le fibrille sono situate entro il citoplasma.

2° Le fibrille stanno sopra i prolungamenti protoplasmatici e sul corpo della cellula.

Decidere completamente tra la prima e la seconda proposizione è impossibile giacchè coi mezzi ottici di cui noi disponiamo, l'immagine che possono dare fibrille

semplicemente situate al di sopra di una sottile laminetta protoplasmatica, è uguale a quella che se ne ottiene quando le fibre vi sono situate dentro.

Non si può quindi che discutere da un punto di vista dottrinale quale delle due ipotesi abbia maggiori caratteri di probabilità.

Se le fibrille fossero situate entro la cellula, immerse cioè nel citoplasma, esse dovrebbero apparire all' incirca nello stesso piano del nucleo e, siccome i delicati elementi di nevroglia non sono presumibilmente nei nostri comuni preparati affatto piani si dovrebbero vedere monconi di fibre attraversare il corpo protoplasmatico della cellula da parte a parte; orbene ciò non mi sembra che si verifichi mai. Al contrario seguendo le fibrille da un prolungamento qualsiasi verso la cellula si vede ch' esse, giunte in prossimità del nucleo, gli passano sopra e come ho già detto nelle pagini precedenti sembrano formargli attorno una specie d' intreccio dalla quale esso resta talvolta mascherato e nascosto. In tali casi è solo con una buona differenziazione e con forte luce che si possono vedere tanto le fibrille che il nucleo.

Questo mio particolare modo di vedere troverebbe d' altra parte appoggio in una osservazione fatta da Dimitrova la quale considerando i rapporti delle fibrille col citoplasma, dice (pag. 311):

« Il corpo cellulare stesso è circondato da un cordoncino di spessore vario,
« colorato come le fibre e che si continua colle fibre dei prolungamenti. Questa
« disposizione persiste in più sezioni e se ne deve concludere che la cellula si trova
« così limitata da una specie di scorza che si colora specificamente coll' ematos-
« silina e col metodo di Weigert e circoscrive la massa protoplasmatica non dif-
« ferenziata ».

È più verosimile quindi l' ammettere la seconda ipotesi che cioè le fibrille passino al di sopra del citoplasma.

Ciò ammesso resta ancora a stabilire, se le fibrille poggiano semplicemente sul citoplasma o se esse formano parte costitutiva della sua porzione corticale. Anche in questo caso la cosa non può essere decisa interamente; solo si può esaminare quale di queste due possibilità sia la più probabile.

In appoggio all' ipotesi che le fibrille stiano nella parte corticale del citoplasma mi sembra poter arrecare i seguenti argomenti:

1° Le fibrille seguono esattamente il decorso del prolungamento protoplasmatico e talvolta si direbbe facciano con esso una cosa sola in guisa che il prolungamento protoplasmatico resta quasi del tutto nascosto dalle fibre.

2° Le fibre possono essere seguite fino al corpo protoplasmatico della cellula, dove si vedono talora improvvisamente cessare: ciò lascia supporre che esse siano state tagliate proprio nel momento in cui uscendo dal prolungamento stavano per espandersi al disopra del nucleo.

3° Le fibrille formano una specie d' intreccio al di sopra del nucleo; esse non si vedono mai continuarsi extracellularmente nel circostante tessuto.

4. — Rapporti della nevroglia colle cellule e colle fibre nervose.

In questa parte del presente lavoro io sto per affrontare uno dei lati più interessanti del problema della fine struttura della nevroglia.

Pari all'interesse sono l'importanza e la difficoltà della questione. Se noi potessimo infatti dire con una certa precisione di quale natura siano gli intimi rapporti che la nevroglia contrae cogli elementi nervosi - cellule e fibre - noi potremmo affrontare con un maggior numero di dati positivi il problema del significato della nevroglia; cioè dei complessi e delicati uffici ch'essa verosimilmente compie nei centri nervosi, sia allo stato adulto, sia durante il loro sviluppo embrionale e fetale. Inoltre molte oscure questioni della fisiologia del sistema nervoso potrebbero essere almeno avviate verso un'esatta e definitiva risoluzione. Ed anche la patologia ne trarrebbe grandi vantaggi, chè noi non sappiamo quasi nulla delle fini alterazioni alle quali va incontro la nevroglia della sostanza grigia cerebrale e spinale, quando le cellule nervose ammalano o muoiono.

La cosa è stata fatta notare anche recentemente dall'Alzheimer (3) il quale, con ragione afferma che (pag. 65) « le nostre conoscenze a proposito di una buona « parte delle malattie della corteccia cerebrale progredirebbero assai se noi po- « tessimo aver più chiara e precisa notizia del comportarsi della nevroglia in cor- « rispondenza delle cellule nervose nelle diverse affezioni della corteccia mede- « sima ».

Quest'incertezza delle nostre cognizioni nasce purtroppo dall'insufficienza, qui maggiormente sentita, dei mezzi tecnici dei quali possiamo attualmente disporre. Qui non servono infatti le impregnazioni metalliche le quali non permettono di distinguere la parte differenziata in fibre dalla parte non differenziata o protoplasmatica delle cellule di nevroglia. Nè maggiori dati porgono il metodo di Weigert e tutti quelli che ne derivano; essi, non mettendo in evidenza che le sole fibre, ci lasciano completamente ignari della parte che nei rapporti cogli elementi nervosi tocca ai prolungamenti protoplasmatici delle cellule di nevroglia, parte con ogni verosimiglianza principalissima, come verrò tentando di dimostrare nelle pagini seguenti. Così non credo possa tornare di grande utilità allo scopo il metodo di Nissl; se l'Alzheimer, il quale se ne servì quasi sotto gli occhi direi dello stesso autore, potè trarne notevoli vantaggi nello studio di particolarità strutturali della nevroglia patologica, come ne fanno fede le elegantissime tavole annesse al suo recente lavoro sulla paralisi progressiva, ciò non vuol dire che lo stesso metodo possa servire in istologia normale, dove non si ha più a che fare con cellule a protoplasma ipertrofico o in altra guisa alterato. Infatti, come è noto, nella corteccia e nel midollo spinale adulto normalmente attorno alle cellule nervose col metodo di Nissl non si pongono in evidenza che dei nuclei, ciò che a mio

credere è troppo poco per trarne qualche chiara conclusione circa il delicato problema dei rapporti della nevroglia cogli elementi nervosi.

Di molto miglior aiuto a questo proposito parmi potrebbe riuscire il metodo alla nigrosina che sembra abbia dato ad Alzheimer ottimi risultati come lo provano le belle figure della tav. VIII. Io sono dolente di non aver avuto modo di provarlo su tessuti normali specialmente perchè non mi fu possibile procurarmi indicazioni sufficientemente chiare circa l'uso di tale metodo. Credo opportuno ancora dichiarare, che anche i metodi da me proposti nel paragrafo 2 di questo capitolo non mi hanno dato negli strati grigi della corteccia cerebrale quei soddisfacenti risultati che avevo sperato di trarne; solo col I metodo, lasciando a lungo le sezioni nel liquido colorante, potei mettere in evidenza nella sostanza grigia corticale, cellule di nevroglia, alcune delle quali ho disegnato nelle figg. 13, Tav. 5, 26 e 27, Tav. 7.

La presenza di cellule di nevroglia tra gli elementi nervosi, e in tutta loro vicinanza era già stato rilevato dal Golgi (Op. Omn. vol. II). « I corpi delle cel- « lule connettive - egli dice - stanno ad immediato contatto delle cellule gan- « gliari ». Più tardi esse furono osservate anche da altri e da Ramon Y Cajal (29) il quale le indicò col nome di Trabantzellen o cellule satelliti. Come si rileva dagli esempi disegnati nelle surricordate figure 13, 26, 27, si tratta di elementi piuttosto piccoli con nucleo grosso rispetto al corpo della cellula il quale è esiguo, lamellare, d'aspetto omogeneo o finamente granulare; da esso si dipartono prolungamenti assai esili, evidenti specialmente in preparati nei quali si sia praticata una secondaria colorazione di contrasto; tali elementi presentano inoltre una delicata struttura fibrillare estendentesi a tutto il citoplasma; i prolungamenti si dirigono in vari sensi, ora allontanandosi dal corpo cellulare, ora ripiegandosi sugli elementi nervosi vicini, prendendo così parte a quei fitti intrecci nevroglici che avvolgono, probabilmente in ogni senso, le cellule nervose stesse. Tali piccoli elementi di nevroglia o stanno tra le cellule nervose, o sono loro affatto addossati; per la loro posizione e pel loro aspetto mi sembra possano essere senz'altro paragonati alle cellule connettive descritte dal Golgi, alle cellule satelliti di Cajal e degli altri autori. Io mi sono soffermato nella loro descrizione poichè mi sembra si possa ricavarne la conclusione, che *anche i piccoli elementi degli strati grigi cerebrali, i quali stanno o tra le cellule nervose od a loro immediato contatto, presentano quella struttura fibrillare* che io vorrei dire caratteristica delle cellule di nevroglia.

Si potrebbe ancora dedurne contro Obersteiner (130) la giustezza della proposizione enunciata dal Golgi fino dal 1883 alla quale si associa anche l'Held « tra « le cellule gangliari e il circostante tessuto, non esiste spazio preformato; se al- « cunchè di simile talora si riscontra, è d'attribuirsi a raggrinzamento del tessuto « prodotto da liquidi induranti ».

La natura però degli intimi rapporti della nevroglia colle cellule nervose e la verità dell'accennata affermazione, trovano un nuovo e maggiore fondamento in

una particolare disposizione a reticoli che la nevroglia sembra assumere in corrispondenza delle cellule e delle fibre nervose.

É di questa particolare disposizione a reticoli della nevroglia che io desidero occuparmi nelle pagini seguenti, non solo per la sua diretta attinenza col problema che mi sono proposto di studiare nel presente paragrafo, ma anche per la sua stretta relazione con alcune moderne questioni riguardanti la natura del rivestimento reticolare di Golgi (Golginetz) e del Füllnetz di Bethe, l'esistenza di una così detta struttura sinciziale della nevroglia.

Una speciale disposizione finamente reticolare del tessuto di sostegno degli organi nervosi centrali era già stata osservata probabilmente dagli antichi autori; ma da essi interpretata erroneamente nel senso di una sostanza finamente reticolare o granulare, nella quale gli elementi nervosi e nevroglici stessero semplicemente immersi.

I metodi di dilacerazione introdotti successivamente nella tecnica e sopratutto la reazione nera, mercè la quale si ottiene una specie di isolazione ideale degli elementi componenti il tessuto nervoso, fissarono stabilmente il concetto che la nevroglia sia costituita da elementi non contraenti fra loro che semplici rapporti di contiguità, fecero completamente abbandonare l' idea di una sua disposizione reticolare. Dipoi non se ne parlò più e nella letteratura non se ne trova alcun accenno, eccettuate alcune osservazioni di Witwell (177) il quale, a torto a mio credere, sostiene (conclusione I) che « l' apparato di sostegno del sistema nervoso centrale è fatto « da un intreccio o reticolo di fibrille nelle cui maglie sono racchiuse le cellule « nervose e quelle di nevroglia ».

La questione è tornata in campo in quest' ultimi anni specialmente per opera dell' Held, il quale però, come vedremo in seguito, ha preso a riguardarla da un punto di vista affatto originale.

L' Held prende le mosse dalla descrizione fatta dal Golgi (62) nel 1898 « di « uno speciale delicatissimo rivestimento, fatto da sostanze nettamente differenzia- « bili da quella del corpo cellulare, di cui le cellule nervose sono provvedute ».

Questo sottile rivestimento reticolare era già stato osservato dal Golgi molto tempo prima; egli ne aveva fatto anzi un chiaro cenno fino dal 1893 (61) ed aveva espresso fin d'allora l' opinione ch' esso fosse di natura neurocheratinica, avesse verosimilmente una funzione isolatrice. Qualche cosa di simile fu osservato da Lahousse (102) e forse da Paladino (132), dal Lugaro (110), più recentemente dal Cajal (31), dal Donaggio (43), dal Semi-Meyer (153), dal Martinotti (122). Secondo quest' ultimo autore (123) anzi, la natura neurocheratinica del rivestimento reticolare di Golgi sarebbe confermata dal fatto ch' esso resiste alla macerazione.

Lo studio del reticolo pericellulare di Golgi fu ripreso nel 1900 da A. Bethe (16) con un nuovo ed elegante metodo. Bethe (17), in onore del suo scopritore, battezzò il reticolo pericellulare di Golgi col nome di Golginetz; egli cercò di dimostrare ch' esso è di natura nervosa; accanto al Golginetz descrisse Bethe un' altra for-

mazione reticolare, il Füllnetz, che, secondo l'autore, deve essere tenuto distinto dal Golginetz. Esso ne differisce, dice A. Bethe, per l'aspetto e la natura: mentre il primo è limitato alle cellule nervose ed è formato da neuriti, il secondo è diffuso a tutta la sostanza grigia, non solo, ma penetra anche nella sostanza bianca e quivi si dispone tra le guaine midollari e le circonda; infine il Füllnetz assume rapporti anche colle meningi e coi vasi. Circa la natura del Füllnetz il Bethe fu molto riservato; tuttavia credette di poter affermare « che esso non ha nulla a « che fare direttamente colle fibre di Weigert e non risulta neppure dall'agglu- « tinazione di tali fibre »; l'autore non esclude infine che si tratti di un prodotto artificiale.

Due anni dopo l'Held (72) espresse l'opinione che nei reticoli pericellulari descritti e disegnati da Bethe si debbano ricercare e riconoscere due diverse cose: un reticolo non nervoso, quello descritto da Golgi, ed un secondo reticolo di natura nervosa alternantesi alla superficie delle cellule col precedente. Secondo l'Held inoltre esisterebbero rapporti intimi tra la rete pericellulare di Golgi e il Füllnetz di Bethe, tanto l'uno che l'altro sarebbero di natura nevroglica.

Il Bethe (18) però nella sua Anatomia e Fisiologia del sistema nervoso insisté nell'opinione espressa nel 1900 mettendo in dubbio l'esistenza di diretti rapporti tra il Golgi ed il Füllnetz.

Tutta quanta la questione fu ritrattata da un punto di vista più ampio dall'Held nel suo lavoro sulla struttura della nevroglia.

Per meglio raggiungere il proprio scopo l'Held ha scisso il problema in questioni minori proponendosi in ciascuna di esse di esaminare partitamente: 1° Quali siano le ragioni per cui si deve ritenere che il Füllnetz è di natura nevroglica. 2° Quali rapporti esistano tra il Golgi ed il Füllnetz. 3° Se non si possa dare di queste formazioni reticolari una comune interpretazione; se cioè esse non possano venire intese come parti di una rete protoplasmatica continua a tre dimensioni estendentesi a tutto il sistema nervoso centrale.

L'Held dedica all'analisi di queste minute questioni molte pagini che per ragioni di brevità io sono obbligato a riassumere il più succintamente possibile. L'autore fa osservare: 1° che nei preparati colorati e differenziati secondo il suo metodo all'ematossilina è possibile mettere in evidenza oltre le fibre di nevroglia, « una massa più o meno distinta, assai sottile, di apparenza finamente granulare, « la quale avvolge le singole fibre di nevroglia e le unisce là dove esse decorrono « le une vicine alle altre »; 2° che questa massa è ordinata a formare un fine reticolo; che essa diviene più grossolana e più evidente in prossimità delle cellule di nevroglia alle quali si unisce e dalle quali rispettivamente fuoresce; 3° che anche nei preparati allestiti secondo il metodo di Bethe al molibdato, seguendo i fili del reticolo si giunge in prossimità dei nuclei di nevroglia, dai quali la massa del Fülnetz è tuttavia tenuta distinta per mezzo di una sostanza ancor più pallida: il protoplasma delle cellule di nevroglia. Le immagini quindi offerte dal suo metodo

sono perfettamente paragonabili a quelle offerte dal metodo di Bethe. E poichè tanto i reticoli descritti da Bethe quanto quelli dell'autore hanno rapporti assai simili per non dire uguali colle fibre nervose, le meningi ed i vasi da un lato, le cellule di nevroglia dall'altro, poichè entrambi sono ugualmente diffusi nella sostanza bianca ne conclude l'Held che essi devono essere interpretati come una sola cosa e precisamente come una rete di nevroglia.

Stabilito questo primo punto, richiama l'Held l'attenzione ad alcune sue figure dalle quali si rileva come la massa reticolare su ricordata presenti pure rapporti colle cellule nervose al di sopra delle quali forma dei reticoli in tutto paragonabili a quelli descritti dal Golgi e dal Bethe. L'autore ne ricava, come seconda conclusione, che la rete pericellulare di Golgi ed il Füllnetz di Bethe sono la stessa cosa modificantesi alquanto a seconda degli elementi coi quali deve entrare in rapporto.

Dalle due primi conclusioni ne discende naturalmente la terza, che cioè tutti gli elementi del sistema nervoso centrale sono limitati e compresi da un reticolo gliale di sostegno (Gliösestütznetz).

Le ardite conclusione dell'Held, come quelle che muterebbero profondamente molti dei concetti che si sono avuti fin ora sulla struttura della nevroglia richiamarono subito l'attenzione degli studiosi. Difatti il Nissl (129) se ne occupa ampiamente in una nota critica sulla nevroglia, inserita in un suo recente lavoro. Nissl ricorda, a questo proposito, i suoi cespi di cellule di nevroglia (Gliazellenrasen) i quali a guisa di Myxomiceti si spingono tra gli elementi nervosi alterati; in questi cespi di cellule di nevroglia le singole individualità cellulari non si possono più separare le une dalle altre, ma essi non sono neppure così delimitati da dar l'immagine di cellule giganti polinucleate. Inoltre il loro protoplasma presenta alla periferia un'evidente disposizione reticolare la quale diviene tanto più delicata quanto più periferica. Infine il Nissl in preparati di torpedine, allestiti dal dott. Borchert, potè osservare i reticoli gliali di sostegno descritti dall'Held. Tenuto conto di ciò e delle considerazioni che si possono fare intorno al Füllnetz di Bethe, il Nissl crede di poter accettare l'ipotesi dell'Held, che il Füllnetz sia di natura nevroglica, e corrisponda alle disposizioni reticolari protoplasmatiche descritte dall'Held stesso.

Per quanto riguarda invece il reticolo pericellulare di Golgi, il Nissl preferisce tenersi in un giusto riserbo, sembrandogli che i reperti dell'Held non siano tali da far ritenere come provato che anch'esso sia di natura nevroglica.

Considerata l'importanza della questione, io pure non mancai di dedicarvi tutta l'attenzione possibile.

Le mie personali osservazioni furono fatte principalmente su feti umani dal 4° mese di vita alla nascita, in bambini di 3 e 8 mesi, in cani neonati, in gattini e pulcini a termine. Come ho già fatto notare, i migliori risultati li ottenni nel midollo spinale. Nelle altre parti del sistema nervoso non ebbi che reperti scarsi

e mediocri. Quali siano le ragioni di questa diversità di risultati non saprei veramente dire; probabilmente si tratta qui di un'azione diversa che la miscela fissatrice esercita sulle diverse regioni del sistema nervoso che si prendono in esame; fatto questo già stato notato dall' Held e che meriterebbe di essere fatto oggetto di un particolare studio. Pur non avendo potuto estendere le mie osservazioni a tutte le regioni del sistema nervoso centrale, mi sembra tuttavia sia bene esporle quali esse sono anche perchè confermano, almeno in gran parte, quelle dell' Held.

Richiamo anzitutto l'attenzione a quanto feci già notare nelle prime pagini di questo lavoro: 1° come in sezioni trasverse ed obblique del midollo spinale del bue e degli altri vertebrati superiori i prolungamenti protoplasmatici delle cellule di nevroglia sembrino costituire una specie di reticolo più o meno fitto a seconda dei punti della sezione che si osserva e della specie alla quale appartiene il midollo spinale in esame (figg. 2 e 3, Tav. 5); 2° come le propaggini protoplasmatiche siano tanto più delicate, qnanto più ci si allontana dal corpo cellulare; 3° come le fibre di nevroglia decorrano al di sopra e lungo queste propaggini protoplasmatiche rappresentandone probabilmente la parte differenziata.

Credo opportuno aggiungere ora che tale reticolo fondamentale protoplasmatico è più evidente nelle sezioni debolmente differenziate che non nelle molto differenziate, perchè una eccessiva colorazione delle fibre maschera spesso e copre i prolungamenti protoplasmatici delle cellule di nevroglia; che il reticolo può essere meglio posto in evidenza facendo susseguire al processo ordinario di colorazione coll' ematossilina di Mallory una colorazione secondaria del fondo; infine che la forma e disposizione del reticolo possono essere meglio studiati in ani mali giovani e meglio ancora in midolli spinali umani di feti o di bambini di pochi mesi.

In sezioni, sia longitudinali, sia trasversali, di consimili midolli spinali non mi fu difficile osservare le particolari disposizioni a reticolo delle quali stiamo occupandoci. Io richiamo l'attenzione alle mie figg. 28-31, Tav. 7, le quali furono disegnate tutte colla camera chiara e riproducono fedelmente le immagini microscopiche.

Come si scorge dalla fig. 28 a partire da una certa distanza dalla cellula i prolungamenti perdono la loro individualità e si fondono in una specie di rete. Le maglie sono alquanto irregolari per forma e grandezza; i fili che le costituiscono non hanno aspetto perfettamente omogeneo, ma alquanto granulare; tale figura fu tolta da un preparato poco differenziato e ricolorato successivamente con una soluzione acquosa di eosina; solo alcune fibrille erano rimaste colorate in azzurro violaceo; la fig. 29 fu tolta da preparati dello stesso midollo, ugualmente trattati, i quali però erano rimasti più a lungo nel liquido colorante; le fibrille vi appaiono in numero maggiore, esse tuttavia lasciano riconoscere la struttura reticolare protoplasmatica fondamentale; le maglie del reticolo sono in questa figura un poco più fitte che non nella fig. 28: fatto questo dovuto forse a che il disegno fu tolto

da un punto immediatamente vicino alla meninge dove quasi sempre si osserva una specie di addensamento del reticolo stesso. Anche la fig. 30 è stata disegnata da una sezione longitudinale dello stesso midollo spinale trattata secondo le stesse modalità tecniche dei preparati dai quali furono copiate le precenti figure; qui pure è evidente un reticolo protoplasmatico di grande delicatezza e nel quale appaiono differenziate numerose fini fibrille di nevroglia; alcuni cilindrassi decorrono tra le maglie del reticolo; gli uni e le altre contraggono tra loro rapporti assai intimi sovrapponendosi in varia guisa; talvolta si ha l' impressione che i cilindrassi passino proprio attraverso le maglie del reticolo.

Per farsi un concetto più esatto di questa particolare disposizione convien praticare sezioni oblique anzichè longitudinali. In questo caso i cilindrassi, tagliati in più punti del loro decorso, appaiono nei preparati, come si rileva dalla fig. 31, a guisa di monconi tronchi, di lunghezza varia, circondati da un anello protoplasmatico di nevroglia; salvo che qui, a causa dell'obbliquità delle sezioni, le maglie del reticolo sono molto più irregolari di quello che non lo fossero nei preparati dai quali furono copiate le precedenti figure; noto ancora che in quest' ultimo caso le fibrille di nevroglia son più evidenti e di calibro maggiore perchè il preparato apparteneva ad un midollo spinale di un cane quasi adulto.

I reticoli sopra descritti sembrano in molti preparati diffondersi dalla sostanza bianca nella grigia dove o sono disposti tra le cellule nervose o si prolungano al di sopra di esse. Come si osserva nella fig. 32, Tav. 7, le cellule gangliari vengono in tal guisa rivestite da una rete protoplasmatica delicatissima a maglie più o meno regolari. Il reticolo non differisce da quello della sostanza bianca che per una maggior piccolezza delle maglie: ciò potrebbe esser dovuto al fatto che la sezione, dalla quale la figura fu copiata, apparteneva ad un midollo spinale di un feto umano al quarto mese di vita intrauterina, ma che almeno in parte deve esser forse riferito ad una maggior delicatezza che il reticolo presenta in generale in corrispondenza delle cellule nervose. Seguendo i fili del reticolo si giunge anche qui in prossimità di nuclei di nevroglia i quali si presentano come attorniati da un piccolo alone protoplasmatico d' aspetto non perfettamente omogeneo, ma alquanto granulare: i fili del reticolo ed il protoplasma delle cellule di nevroglia sono tra loro in continuità o almeno così appaiono nei miei preparati. Questo rapporto di continuità tra le cellule di nevroglia ed il rivestimento reticolare delle cellule nervose potei osservarlo anche in preparati di midolli spinali più adulti: la mia fig. 33, Tav. 7, fu tolta appunto da una sezione longitudinale del midollo spinale di un bambino di 8 mesi; si osservavano nel preparato alcuni prolungamenti i quali si dirigevano verso la cellula nervosa ma non contraevano con essa alcun diretto rapporto; se ne osservavano altri i quali giunti in tutta prossimità della cellula nervosa perdevano la loro individualità dando luogo ad una specie di rivestimento a maglie perfettamente paragonabile a quelli che ho sopra descritti; solo era da rilevarsi che anche una parte del reticolo aveva assunto lo stesso colore azzurro

violaceo delle fibre di nevroglia: fatto forse dovuto alla lunga permanenza nel liquido colorante che il preparato aveva per altre ragioni subito.

Prima di procedere ad un diligente esame critico delle formazioni reticolari descritte, richiamo ancora l'attenzione alle mie figg. 34 e 37, Tav. 7, le quali illustrano il medesimo fatto e furono rispettivamente disegnate da sezioni trasverse di midollo spinale di feti di bue di 8 e 18 cm.; ma sopratutto alla mia fig. 36 disegnata colla maggior fedeltà possibile da una sezione trasversa di midollo spinale di un feto umano al 4° mese e più precisamente da un punto della sostanza bianca corrispondente ai cordoni anteriori. Quivi non solo la continuità dei prolungamenti con una specie di sincizio era della maggior evidenza; ma si notavano ancora due cellule di nevroglie unite fra loro da un grosso ponte protoplasmatico. Ricorderò infine di aver ottenuto reperti consimili anche in condizioni patologiche, come dimostra la mia fig. 52, Tav. 9, e che le formazioni reticolari menzionate sono in rapporto oltre che cogli elementi nervosi anche coi vasi e colle meningi (figg. 29, 30, 32, 34 e 37, Tav. 7).

Si presenta ora naturale la domanda: Quale è l'interpretazione più verosimile che di tali formazioni reticolari si può dare? Il problema di difficile, forse impossibile risoluzione, non può essere allo stato attuale delle nostre cognizioni che analizzato coi criterii della più rigorosa obbiettività.

Vi sono anzitutto alcuni punti della questione che possono essere subito stabiliti. Si osservi infatti la grandissima rassomiglianza che, piccolissimi particolari a parte, esiste tra le mie figure e molte di quelle disegnate da Bethe dall'Held e dagli altri autori che dell'argomento direttamente o indirettamente si sono occupati. La cosa mi sembra così evidente che da questo semplice confronto si può a mio credere senz'altro arguirne a guisa di prima conclusione: Che *trattando pezzi di sistema nervoso secondo le modalità tecniche indicate in principio del presente lavoro si possono mettere in evidenza formazioni reticolari della sostanza bianca e della sostanza grigia in tutto paragonabili a quelle descritte dai nominati autori* (*). Dalla osservazione dei miei preparati e dalle figure che da essi furono fedelmente disegnate si può ancora dedurre come seconda conclusione: Che *queste formazioni reticolari assumono colle cellule nervose da un lato, colle fibre nervose, colle meningi e coi vasi dall'altro, rapporti rispettivamente simili a quelli del Golgi e del Füllnetz.*

E poichè non v'ha una vera e propria differenza morfologica tra i reticoli protoplasmatici della sostanza bianca e della grigia, poichè dagli uni si passa insensibilmente negli altri, poichè essi pongono capo, rispettivamente fuorescono, dalle

(*) Sento il dovere di rinnovare qui i miei più vivi ringraziamenti al Chiarissimo Dottor A. Bethe per aver posto a mia disposizione un suo buonissimo preparato di Golgi e Füllnetz per un opportuno confronto coi miei.

cellule di nevroglia, così è lecito concluderne coll'Held: Che *le formazioni reticolari che si osservano tra le cellule e le fibre nervose (Füllnetz) e formano attorno alle cellule gangliari un particolare delicatissimo rivestimento (Golginetz) possono essere intesi come due speciali modificazioni di uno stesso apparato.*

Questa conclusione trova un appoggio indiretto in un'osservazione dello stesso Bethe, il quale ammette che la distinzione tra il Golgi ed il Füllnetz gli riuscì talvolta difficilissima, fin' anco impossibile, che l'unico carattere morfologico che distingue i due reticoli è riferibile al diverso aspetto delle loro maglie e più precisamente alla maggior irregolarità del primo di essi.

Stabilite le sopra enunciate conclusioni resta ancora da esaminare quale sia la natura delle dette formazioni reticolari, rimane cioè a trattare il punto più importante, più difficile, più oscuro della questione.

L'ipotesi che per la prima si presenta alla mente è quella che interpreta i reticoli descritti da varii autori ed anche da me, come di natura nevroglica. Tale ipotesi non solo rivestirebbe caratteri di maggiore razionalità di ogni altra; ma troverebbe valido appoggio nei rapporti che i reticoli hanno, sia colle fibre e colle cellule di nevroglia, sia colle meningi e coi vasi. Senonché tale ipotesi è in perfetta contraddizione col concetto accettato sin'ora dalla grande maggioranza degli istologi che la nevroglia sia costituita da elementi i quali non si anastomizzano mai fra di loro, concetto basato sugl'indubbi reperti della reazione nera. In tutta la letteratura, se non erro, non v'è a questo proposito che un'osservazione isolata di assai scarso valore di Greppin (66) il quale, col metodo di Golgi, avrebbe messo in evidenza un reticolo costituito dai prolungamenti delle cellule di nevroglia conosciute col nome di muschiose. È necessario quindi ricercare con quali altre ipotesi tali reticoli potrebbero essere interpretati.

Le interpretazioni possibili dei reticoli in apparenza costituiti di nevroglia sono riducibili alle seguenti:

1° che si tratti di prodotti assolutamente artificiali;

2° che si tratti di prodotti solo in parte artificiali;

3° che non si tratti precisamente di nevroglia, ma di qualche cosa che dalla nevroglia stessa deriva.

La prima di queste due ipotesi (che si tratti di prodotti affatto artificiali) è già stata presa in esame dall'Held; egli giustamente osserva che i supposti reticoli, in tal caso, dovrebbero esser dovuti o ad una coagulazione di liquido linfatico o a resti della guaina mielinica. Che non si tratti nè di una cosa nè dell'altra lo dimostrerebbero:

1° La reale partecipazione nella formazione di tali reticoli d'indubbi prolungamenti delle cellule di nevroglia e le numerose connessioni che i reticoli hanno colle cellule di nevroglia medesime.

2° Il completo distruggersi della guaina mielinica nei pezzi induriti coi liquidi da me proposti e con quelli adottati dall'Held.

3° L' aspetto diverso che assumono i resti della guaina mielinica nei pezzi dove, con speciali accorgimenti tecnici, essa venne almeno in parte conservata.

4° L' aver osservato le stesse strutture reticolari anche in midolli spinali fetali nei quali il processo di mielinizzazione non era ancora avvenuto.

5° I rapporti che intervengono tra i reticoli e le fibre di nevroglia quando esse incominciano a differenziarsi ed anche più tardi quando esse hanno raggiunto il completo sviluppo.

Per tutte queste ragioni io credo di *poter respingere l' ipotesi che i menzionati reticoli siano un prodotto assolutamente artificiale.*

Esaminiamo ora la seconda ipotesi che i reticoli siano solo in parte artificiali.

Si presentano in tal caso alla mente supposizioni diverse, così si potrebbe dire che i prolungamenti delle cellule di nevroglia, in realtà non anastomizzantisi mai fra di loro, risultano in apparenza riuniti in più punti per un processo di alterazione o di coagulazione dovuto ai liquidi fissatori; che tra i prolungamenti delle cellule di nevroglia avvenga la precipitazione di un materiale albuminoideo o di detriti cellulari di diversa natura in guisa da dare al vario intreccio dei prolungamenti medesimi l' apparenza di una rete continua; che nei supposti reticoli di nevroglia siano compresi senza che ce se ne possa rendere esatto conto, parti più o meno alterate delle delicate propaggini protoplasmatiche delle cellule gangliari o tratti della rete diffusa di Golgi.

Contro tali supposizioni o contro altre simili che si potrebbero fare non si può obbiettare altro che *le disposizioni reticolari o a sincizio della nevroglia sono state rilevate da osservatori diversi in diverse condizioni d' esperimento;* l' argomento non ha certamente un gran valore; esso potrà acquistarlo solo in seguito quando il numero degli osservatori e la varietà dei loro mezzi d' indagine sia tale da escludere il grave dubbio presente, ch' essi siano caduti tutti nello stesso errore.

L' ultima ipotesi non ha che un solo sostenitore, l' Held; secondo lui la rete tridimensionale che limita e rispettivamente penetra in tutto il parenchima nervoso, forma la rete pericellulare di Golgi ed il Füllnetz di Bethe, è costituita da una particolare sostanza che dal protoplasma delle cellule di nevroglia deriva e con esso si riconnette.

Ad onta dell' autorevole parere dell' Held io credo opportuno fare rilevare che la sua ipotesi complica inutilmente il già oscuro problema.

Anzitutto l' Held non si è spiegato con sufficiente chiarezza circa la natura di questa sostanza che senza essere precisamente nevroglia è qualche cosa che colla nevroglia ha strettissime parentele tanto che a noi mancano dati che in qualche modo la caratterizzino. A dir il vero l' Held fa notare il suo aspetto finamente granuloso o pulverulento, che il citoplasma delle cellule di nevroglia di solito non presenta. Ma questo criterio morfologico perde quasi tutto il suo valore quando si rifletta: *a)* che l' apparenza granulare dei fili componenti la rete tridimensionale dell' Held è influenzata dal liquido fissatore, dal tempo durante il quale i pezzi vi

permangono, dalla freschezza del tessuto, dalla sua maggiore o minore delicatezza rispetto all'epoca di sviluppo; *b)* che anche i prolungamenti delle cellule di nevroglia possono assumere lo stesso aspetto granulare del reticolo.

Inoltre noi dovremmo di necessità ricercare: a quale momento dello sviluppo avviene il differenziarsi della sostanza granulare disposta a rete dell'Held; come essa si comporta di fronte ad un'altra formazione reticolare – il mielospongio – che fin dai primissimi stadi embrionali costituisce secondo His un'impalcatura primitiva di sostegno degli organi nervosi centrali; se la rete dell'Held, il mielospongio di His e le formazioni reticolari da me descritte siano in qualche cosa diverse. Il problema della struttura della nevroglia è già così intricato che non è giusto lo si debba complicare ancora in questa guisa senza ben fondate ragioni. Meglio attenersi semplicemente alla descrizione dei dati obbiettivi, lasciando da parte ogni discussione dottrinale. Ad altri osservatori il compito di dirci sulla base di nuovi positivi reperti di quale natura siano le formazioni reticolari che al presente non possono essere interpretate con dati di fatto sufficientemente precisi.

5. — **Rapporti della nevroglia colle meningi e coi vasi.**

L'argomento del presente paragrafo fu già oggetto di pregevoli osservazioni da parte degli antichi autori. Fu Bergmann (12) per il primo che descrisse nel cervelletto un sistema di fibre radiate le quali prima d'arrivare alla pia si rigonfiavano in una specie di cono. Le osservazioni di Bergmann furono confermate da Hess (78), da Schultze (151), da Henle e Merkel (75) i quali giudicarono anzi che le coniche fibre di Bergmann risultassero probabilmente dalla riunione di finissime fibrille.

Qualche cosa di simile rilevarono Mauthner (124), Hensen (77) e Roth (145) nel midollo e nel cervello; Roth osservò aderenti alle pareti dei vasi, molte fini fibrille finamente granulari, le quali partivano dalle pareti dei vasi con un ingrossamento imbutiforme e talvolta mettevano capo a cellule stellate; Boll (20) confermò nel 1873 questo reperto. His (81) in un embrione umano di 5 mm. mise in evidenza lunghi prolungamenti i quali attraversato tutto il midollo si terminavano in prossimità della pia con particolari allargamenti.

Anche in questo campo però primeggiano sopratutte le ricerche del Golgi; già fino dal 1870-71 egli aveva posto in rilievo numerosi ed intimi rapporti delle cellule di nevroglia colle meningi e coi vasi; l'introduzione successiva nella tecnica della sua reazione nera gli permise di darne poi una chiara ed indiscutibile dimostrazione.

Egli potè ancor meglio rilevare le terminazioni imbutiformi od a cono dei prolungamenti delle cellule ependimali e delle così dette cellule di Deiters, la disposizione delle cellule di nevroglia alla periferia degli organi del sistema nervoso cen-

trale, il dipartirsi da queste cellule di prolungamenti sia orizzontali, sia verticali, la molteplicità dei rapporti della nevroglia coi vasi.

Due sarebbero, secondo Golgi, le principali modalità secondo le quali questi rapporti avvengono: « la connessione delle cellule connettive coi vasi, egli dice, « accade ora in modo affatto immediato, vale a dire i corpi cellulari veggonsi di- « rettamente applicati alle pareti vasali le quali spesso per lunghi tratti del loro « andamento sono circondate da una serie di cellule raggiate il cui corpo quasi « direbbesi formar parte integrale della stessa parete vasale, ora invece la con- « nessione avviene mediante prolungamenti i quali in parte sono assai robusti ed « hanno aspetto di larghe propaggini lamellari. L'inserzione di regola si effettua « mediante un' espansione la quale talora è a forma conica ed è ben delimitata, « talora invece è tenuissima senza limite chiaro in guisa che quasi direbbesi essa « passi a costituire una membranella perivascolare » (Op. Om. II, pag. 468).

Questa descrizione del Golgi è rimasta classica fino a noi e, come vedremo in seguito, anche le più moderne ricerche non hanno fatto che riconfermarla in tutti i suoi particolari.

Citare qui tutti coloro che hanno potuto osservare in seguito le connessioni delle cellule di nevroglia coi vasi descritte dal Golgi oltre che inutile sarebbe quasi impossibile; tutti coloro infatti che hanno avuto occasione di allestire o vedere preparati fatti secondo il metodo della reazione nera, hanno certamente osservato le dette connessioni. Solo mi sia permesso qui richiamare il lavoro di Andriezen (4) dedicato appunto allo studio dei rapporti della nevroglia coi vasi. Anche l' Andriezen si è servito nelle sue ricerche della reazione nera e potè mettere in evidenza alcune particolarità che avrò occasione di richiamare nelle pagini seguenti.

L' importante scoperta del Golgi fu messa tuttavia in dubbio dal Weigert e dai suoi seguaci, secondo i quali le note terminazioni sulle meningi e sui vasi non esisterebbero; esse non sarebbero altro che il prodotto dell' irregolare precipitazione dei sali d' argento.

Secondo Weigert attorno ai vasi non esiste che una serie di fibrille variamente disposte a formare una particolare avventizia nevroglica; le fibre che si dirigono verso i vasi non acquistano alcun diretto rapporto con essi ma si perdono nell' avventizia nevroglica.

Che attorno ai vasi e in prossimità delle meningi la nevroglia presenti un particolare ispessimento era cosa già nota; fino dal 1870 Golgi parlando dei rapporti della nevroglia coi vasi aveva rilevato che: « In alcuni punti le cellule ed « i relativi filiformi prolungamenti sono così numerosi che tutto il campo micro- « scopico si presenta occupato da una rete discretamente densa di filamenti ed il « *contorno dei vasi appare circondato da una siepe abbastanza fitta e regolare* « *di fili* »; questi addensamenti o siepi di fili si possono d' altra parte osservare anche colla reazione nera e secondo Andriezen, che si servì appunto di tale metodo, essi formano dei veri sistemi perivascolari di fibre. L' errore di Weigert e

dei suoi seguaci fu nel ritenere un prodotto artificiale i così detti piedi d'impianto; egli vi dovette essere certamente spinto dall'insufficienza tecnica del suo metodo col quale non si mette in evidenza che le sole fibre mentre anche nella formazione delle terminazioni a cono o a imbuto molta parte si deve dare, con ogni verisomiglianza, alla porzione protoplasmatica dei prolungamenti cellulari. Un' altra causa d'errore, come osserva l'Held, fu probabilmente il processo stesso di decolorazione in conseguenza del quale le fini fibrille che entrano nella formazione dei piedi d'impianto possono divenire facilmente invisibili.

Non fa meraviglia quindi il trovare nella letteratura reperti che pur non essendo stati ottenuti colla reazione nera, contraddicano in tutto o in parte l'opinione di Weigert. Basterà ricordarne qualcuno: Già nello stesso anno 1895 Schaffer (149) aveva pubblicato alcune sue osservazioni sulla nevroglia marginale le quali stanno contro l'opinione di Weigert; Krause (97), sebbene anch' egli negasse l'esistenza dei così detti bottoni terminali, descrisse fibre le quali si avvolgono intorno ai vasi a guisa di spirali e da lui paragonate alle Extrinsic fibres di Andriezen. Marchand (117) in cervelli di paralitici progressivi potè mettere in evidenza col metodo di Weigert, nelle vicinanze dei vasi, grosse cellule di nevroglia munite di robusti prolungamenti i quali, arrivati in prossimità dei vasi, sembravano ispessirsi ancor più e terminavano a guisa di ventosa sull'avventizia dei vasi; in preparati ben riusciti si poteva scorgere secondo l'autore che ogni grosso prolungamento aveva una specie di struttura fibrillare e che le fibrille si continuavano dalla terminazione a ventosa per un certo tratto lungo il vaso.

Questi reperti furono da Marchand (118) confermati più recentemente. Anche Besser (15) ha osservato intimi rapporti della nevroglia coi vasi in casi di paralisi progressiva; Storch (158), nella sua Tav. V, riporta una figura tolta dal midollo lombare di un siringomielitico, nella quale è disegnata una grande cellula di nevroglia a struttura fibrilllare, munita di un grosso prolungamento, che s' inserisce con un elegante piede ad un vaso. La fig. 5, Tav. II del lavoro di Elminger (45) illustra fatti consimili osservati in cervelli di psicopatici. Anche Robertson (144) ha messo in rilievo le terminazioni dei prolungamenti delle cellule di nevroglia col suo metodo al platino. Secondo Er. Müller (126) le fibre di nevroglia terminerebbero sulla pia e sui vasi con piedi incolori. Kure (99), che ha studiato nel laboratorio di Nissl le alterazioni della corteccia cerebrale nella tubercolosi sperimentale, non solo ha visto cellule di nevroglia le quali si appoggiano alla parete vasale con prolungamenti protoplasmatici a larga base, ma sostiene anche che le cellule di nevroglia possono in certe circostanze prender parte diretta alla formazione dei vasi.

Tra gli autori che più recentemente si sono occupati dell' argomento, ricorderò ancora l'Alzheimer (3), il Rubaschkin e l'Held.

L'Alzheimer ha visto in cervelli di paralitici progressivi molte connessioni delle cellule di nevroglia coi vasi servendosi sia del metodo di Weigert (Tav. X)

sia del così detto metodo alla nigrosina (Tav. VIII). Secondo Rubaschkin i rapporti della nevroglia coi vasi sarebbero di due generi. In un certo numero di casi dalle cellule di nevroglia si dipartono lunghi prolungamenti i quali raggiungono le pareti dei vasi e quivi terminano con piccoli piedi a tre branche; in un altro numero di casi al di sopra dei capillari si dispongono serie di astrociti del tipo adulto i quali vengono a formare coi loro corpi una guaina cellulare attorno al vaso stesso.

Anche l'Held ha osservato i piedi d'impianto sia in corrispondenza delle meningi sia in corrispondenza dei vasi. Egli li distingue in due varietà principali: Alla prima appartengono terminazioni le quali sembrano costituite da sole fibrille. Alla seconda appartengono terminazioni nella cui formazione entrano non solo le fibrille, ma un'altra sostanza che le riunisce ed è messa in evidenza dalle colorazioni di contrasto; tra la prima e la seconda varietà esistono numerose forme di passaggio. La sostanza che entra nella formazione dei piedi d'impianto della seconda varietà dovrebbe essere interpretata, secondo l'Held, come parte della membrana cellulare che dal corpo della cellula si prolunga sul piede d'impianto e sul vaso; egli trova una conferma alla propria ipotesi nell'osservazione di corpi cellulari i quali presentano in corrispondenza dei vasi uno speciale allargamento e nella descrizione data dal Golgi di cellule applicate direttamente alle pareti dei vasi.

Nel corso delle presenti ricerche io pure ebbi campo di fare numerose osservazioni riguardanti i rapporti della nevroglia colle meningi e coi vasi; esse vennero compiute tanto su materiale normale quanto su materiale patologico. Mi servirono utilmente come mezzi d'indagine i metodi da me proposti ma specialmente il primo di essi il quale colorando direttamente ed in modo diverso, sia le propagini protoplasmatiche delle cellule sia le fibre di nevroglia, permette di evitare, almeno in gran parte, gli errori inerenti ai processi di decolorazione.

Dei rapporti della nevroglia colle meningi ebbi già occasione di parlare in parte trattando degli strati periferici di fibre; a fine di evitare inutili ripetizioni richiamo quindi quanto già dissi nella pag. 20 e 21 a proposito delle cellule situate a maggiore o minore profondità nel parenchima nervoso e munite di prolungamenti i quali partecipano alla formazione degli strati periferici menzionati ed a proposito delle cellule disposte col loro corpo immediatamente sotto le meningi dalle quali si dipartono prolungamenti a decorso sia verticale sia orizzontale.

Richiamerò ora inoltre l'attenzione alle mie fig. 24, Tav. 6 e 38 (*a*), Tav. 7, le quali lasciano scorgere il fatto da me più volte osservato di elementi i quali si connettono o sembrano connettersi colle meningi mediante il loro corpo cellulare; vedremo più avanti come le cellule di nevroglia assumano rapporti consimili anche coi vasi (fig. 25, Tav. 6). Nella stessa fig. 38 si possono ancora osservare eleganti piedini formati da prolungamenti i cui rispettivi corpi cellulari dovevano essere situati molto profondamente nella sostanza del midollo; alcuni di questi piedini (*b*) sembrano proprio terminare in prossimità della meninge, in altri (*c*)

si osservava il seguente particolare: le fibrille più esterne del piede, giunte alla estrema periferia del midollo si ripiegavano in modo da assumere andamento più o meno circolare venendo così a prendere parte alla formazione degli strati periferici di fibre. Ancora nella medesima figura in *d* si rileva la presenza di una piccola cellula con corpo allungato, nucleo piccolo, tinto uniformemente in azzurro e munito di due prolungamenti uno diretto verso l'interno più lungo, l'altro più corto, più grosso il quale si termina sulla meninge con un piedino a struttura fibrillare.

Una disposizione simile a quella messa in evidenza dalla fig. 38 potei osservarla nel midollo spinale del gattino a termine (fig. 20, Tav. 6); quivi intorno alla superficie del midollo immediatamente al disotto della meninge si possono facilmente vedere disposti in serie quasi regolari numerosi piedi d'impianto ognuno dei quali è in continuazione con un prolungamento a struttura fibrillare che può essere seguito molto profondamente nel midollo; talvolta si ha l'impressione che, attraversata la sostanza bianca e grigia, qualche prolungamento vada a porsi in diretta connessione col corpo delle cellule ependimali; ad onta della verosimiglianza della cosa, tuttavia non v'insisto non essendo mai riuscito a vederla con una certa sicurezza a causa probabilmente della relativa ma inevitabile sottigliezza delle sezioni.

Un materiale eccellente per studiare le connessioni della nevroglia con le meningi mi offerse pure il midollo spinale di feti umani a termine. Quivi è facile osservare a breve distanza dalla meninge cellule di nevroglia munite di un forte prolungamento a struttura fibrillare il quale si porta verso la meninge stessa e dopo un breve tragitto vi termina con un'espansione a forma conica. Nella costituzione dell'impianto si rileva qui meglio che in ogni altro caso oltre alle fini e numerose fibrille una sostanza che le riunisce, assume le colorazioni di contrasto ed è di natura verosimilmente protoplasmatica (fig. 35, Tav. 7).

I rapporti che la nevroglia ha coi vasi sono pressochè identici a quelli che essa ha colle meningi. Anche nell'interno della sostanza nervosa, analogamente a quanto si osserva alla periferia del midollo e del cervello, dove vi sono vasi si osservano di sovente addensamenti di fibre le quali a tutta prima potrebbero sembrar libere ma che con un accurato esame e con una tecnica adatta si possono mettere in rapporto a determinati elementi. Alla formazione di tali siepi di fibre apparentemente libere prendono parte infatti: 1° Prolungamenti di cellule i quali passano semplicemente al disopra o vicino al vaso, si continuano poi nel circostante tessuto (fig. 5, Tav. 5). 2° Prolungamenti di cellule addossate al vaso i quali assumono la direzione del vaso stesso seguendolo per lunghissimi tratti; la fig. 39, Tav. 8, dà un'idea abbastanza chiara di tale disposizione che non è difficile ad osservarsi e che fu messa assai bene in evidenza anche da Andriezen colla reazione nera. 3° Prolungamenti di cellule situate ad una certa distanza dal vaso i quali giunti in sua prossimità vi si aprono in una specie di fiocco costituito da parec-

chie fibrille; le fibrille assumono l'andamento del vaso e possono in preparati ben riusciti esser seguite per un certo tratto; tra le fibrille e il vaso non sembra esistere spazio ma si ha l'impressione che esse poggino direttamente sulla parete vasale. Qualche cosa di simile pare abbia osservato Alzheimer come si rileva dalle fig. 7 e 9, Tav. X. Tuttavia io sono rimasto molto tempo in dubbio circa l'esistenza di queste terminazioni a fiocco potendosi sempre sospettare che le fibrille invece di terminarsi sul vaso vi passino semplicemente sopra non contraendo con esso alcun diretto rapporto. Io ho cercato d'allontanare questo sospetto studiando la cosa col mio metodo II col quale la fissazione dei vari elementi nevroglici è molto buona; più volte, specie nella sostanza bianca cerebrale del cane mi parve rilevare che le fibrille si terminassero proprio sul vaso e non si continuassero nel circostante tessuto. Nella fig. 40 ho rappresentato una delle forme più tipiche di queste terminazioni a fiocco; essa fu copiata da una neoformazione gliomatosa gentilmente favoritami dal dott. Guido Sala della Clinica psichiatrica di Pavia.

Oltre le descritte terminazioni a fiocco e le accennate siepi di fibre apparentemente libere, si possono osservare nelle varie regioni del sistema nervoso centrale numerose e più intime connessioni della nevroglia coi vasi. Anche studiate coi miei metodi tali connessioni possono essere tuttavia ridotte alle due varietà fondamentali stabilite dal Golgi, a seconda che le cellule di nevroglia aderiscono al vaso col loro corpo o colle terminazioni a cono dei loro prolungamenti. Un' esempio della prima varietà possono offrire le figure 25 Tav. 6, 30 Tav. 7, 39 Tav. 8. Nella prima di esse il corpo cellulare aderisce al vaso pel suo lato più ampio, ed invia nel circostante tessuto un prolungamento a struttura fibrillare; nella fig. 30 la cellula sembra quasi modellarsi sulla forma del vaso e gli aderisce per lungo tratto; nella fig. 39 infine la cellula è appoggiata quasi interamente sul vaso ed assume con esso gli esatti rapporti descritti dal Golgi.

Un esempio della seconda varietà offrono le figg. 41 e 42, Tav. 8. Il più tipico di tali esempi porge la fig. 41; dalla cellula che vi è rappresentata si allontana un tozzo prolungamento, di particolare robustezza, il quale dopo un breve decorso va ad impiantarsi sulla parete di un vaso; tutto il prolungamento ed il piede presentano un' evidentissima struttura fibrillare, le singole fibrille sono alla loro volta di calibro maggiore del consueto; ciò che può essere riferito al fatto che si tratta di un elemento patologico, ma che in buona parte è certamente dovuto alla lunga permanenza nel liquido colorante subita dal preparato dal quale la figura fu disegnata.

Anche normalmente d'altra parte si possono osservare impianti di straordinaria grandezza con numerose fibrille nettamente differenziate; ne ho disegnato uno nella fig. 21 Tav. 6, notevole, oltre che per le non comuni dimensioni del prolungamento che termina sul vaso, anche perchè ad esso si adatta assai bene l'espressione del Golgi d'una « larga propaggine protoplasmatica ». A prescindere da queste forme abbastanza rare ad osservarsi devesi tuttavia notare in generale che i prolungamenti, i quali

si terminano sui vasi sono quasi sempre alquanto più robusti degli altri e mostrano in modo più evidente una delicata struttura fibrillare. La mia fig. 22 Tav. 6, mostra appunto un fatto simile che è facilissimo ad osservarsi specialmente nella sostanza bianca delle circonvoluzioni cerebrali, regione a mio credere la più opportuna per studiare i rapporti della nevroglia coi vasi. Dalla stessa figura si rileva come prolungamenti di diverse cellule possano venire ad inserirsi ad un medesimo vaso quasi allo stesso livello ed in punti assai vicini; di questa particolare disposizione dei prolungamenti io ne vidi moltissimi esempi in alcune sezioni (gentilmente favoritemi dal dott. Verson del Laboratorio di Patologia Generale della Università di Pavia) di un focolaio infiammatorio cerebrale provocato mediante iniezione parenchimatosa di tintura iodica.

Accanto ai prolungamenti descritti si osservano ancora in prossimità dei piccoli vasi cerebrali serie di fibre con direzione perpendicolare al vaso, che a tutta prima sembrerebbero non prendere alcuna diretta connessione col vaso stesso; ma ad un esame più attento, fatto in preparati nei quali la colorazione di contrasto sia abbastanza bene riuscita, si scorge che ognuna di queste fibre si continua con un piccolissimo piede protoplasmatico inserito al vaso; per cui ne risultano immagini affatto simili alla mia fig. 23, Tav. 6.

Io mi sono dilungato alquanto nella descrizione dei miei reperti sia perchè tornano di perfetta conferma a quanto si rileva mediante la reazione nera, sia perchè mi sembra si possa trarne un nuovo argomento contro la supposta indipendenza delle fibre.

Non sono infatti fibre isolate di calibro maggiore o minore che si dirigono verso i vasi o le meningi, ma veri e propri prolungamenti nella cui costituzione entrano in misura varia una parte differenziata - le fibre - e una parte non differenziata d'aspetto omogeneo o granuloso che si comporta di fronte ai reagenti come il protoplasma cellulare; *questa parte non differenziata non mi sembra possa essere altrimenti interpretata che come propaggini protoplasmatiche che dalla cellula si portano fino sulla meninge o sul vaso;* le propaggini protoplasmatiche esistono sempre anche quando per un fatto d'ipercolorazione o per un'altra causa qualsiasi non sono di tutta evidenza; in tali casi possono esser facilmente rilevate quando, le fibrille giunte in prossimità delle meningi o dei vasi, divergono per dar luogo alla formazione del piede d'impianto; allora si può scorgere come sia per suo mezzo che avviene la connessione del prolungamento colla meninge e rispettivamente coi vasi. Che così sia lo dimostrerebbero il diverso comportarsi della nevroglia di fronte ai così detti metodi al carminio ed alla reazione nera, e nelle colorazioni specifiche come quella di Weigert. Coi metodi al carminio e colla reazione nera restano uniformemente colorate sia la parte differenziata, sia la non differenziata dei prolungamenti cellulari ed i rapporti coi vasi sono di tutta evidenza; col metodo di Weigert

e con quelli che ne derivano non si colorano che le sole fibrille ed i così detti piedi d'impianto non sono più rilevabili che in qualche raro caso.

A completare lo studio dei rapporti della nevroglia coi vasi resterebbero ora d'affrontare due importantissime questioni. Nella prima si dovrebbe discutere se le cellule di nevroglia ed i loro prolungamenti si connettono strettamente colle meningi e rispettivamente coi vasi o se s'inseriscano piuttosto, come alcuni autori vogliono, su di una membranella basale la quale sotto forma di una limitante marginale e perivascolare segnerebbe un confine netto tra la sostanza nervosa e la non nervosa. Nella seconda questione si dovrebbe ricercare quale sia l'interpretazione più verosimile che si può dare degli intimi rapporti della nevroglia coi vasi.

Io ometto pel momento tali discussioni dovendo tornarvi più innanzi. Dell'esistenza più o meno verosimile della limitante marginale e perivascolare dovrò parlare trattando dell'origine della nevroglia. Dal significato più probabile delle connessioni della nevroglia coi vasi dirò al termine del presente lavoro prendendo in esame le dottrine poste innanzi dai vari autori circa la funzione della nevroglia.

II.

Istogenesi

Le ricerche che ho compiute sullo sviluppo e sull'origine della nevroglia si riferiscono quasi esclusivamente al midollo spinale.

Mi sono servito di feti umani da 3 a 9 mesi circa di vita intrauterina; di embrioni di pollo di 4, 6, 8, 10, 16, 18 e 20 giorni d'incubazione, di feti di bue di lunghezza varia e precisamente da 18 mm. a 30 centim.; di topi, gattini e pulcini neonati.

Isolata la colonna vertebrale e quando mi fu possibile il midollo spinale, ne fissavo alcuni pezzetti nel liquido di Ervich, nella miscela di Anglade (liquido di Foll, parti 3; sublimato saturo, parti 1) nella soluzione di sublimato alcoolico-acetica ma specialmente nei liquidi da me usati per lo studio della nevroglia normale adulta. Trovai necessario però modificare alquanto le modalità tecniche descritte, a fine di ottenere la migliore conservazione possibile di tessuti di così estrema delicatezza. Abbreviai anzitutto il tempo durante il quale i pezzi avrebbero dovuto rimanere immersi nella mia miscela di nitrato di Piridina ed acido osmico all'1 % riducendolo a 12-24 ore; feci precedere alla fissazione in nitrato di piridina un breve bagno, *di un paio d'ore circa*, in formalina del commercio al 10 %. Usai poi particolari riguardi nell'inclusione, ben sapendo come facilmente si raggrinzino per effetto del calore i tessuti embrionali. Rischiarati i pezzi come di solito in olio di cedro li facevo passare per miscele di olio di cedro e paraffina solubili alle temperature successive di 28°, 36°, 48° portandoli per ultimo in paraffina pura a 52° e lasciandoveli per breve tempo, una o due ore al più.

Le sezioni dello spessore di 4-8 μ vennero successivamente colorate coi metodi comuni, coll'ematossilina ferrica, ma sopratutto coi metodi elettivi della nevroglia da me adottati (Ematossilina fonfotunstica di Mallory, metodo di Benda). Essi mi permisero di porre in evidenza anche negli organi nervosi embrionali e fetali alcune particolarità di struttura delle quali avrò occasione di parlare nelle pagini seguenti.

1. — Origine della nevroglia.

La questione dell' origine della nevroglia è già stata argomento di vivissime discussioni.

Già fin dal 1861 il Mauthner (124) aveva osservato un sistema di fibre che dal canale centrale si portavano alla periferia del midollo. Dopo di lui l' His (80) aveva espresso l' opinione che la nevroglia avesse origine puramente ectodermica ed il Boll (20) notato che cellule di nevroglia e cellule nervose hanno origine nel medesimo luogo. Più tardi il Goette (64) descrisse una fine membranella posta immediatamente al di sotto della pia e circondante completamente il midollo; l' anno dopo Hensen (77) potè seguire nei conigli i prolungamenti delle cellule ependimali dal canale centrale fino alla pia meninge dove gli sembrò terminassero ad una « Oberflechlichen Membrana 1ª ».

L' argomento fu di nuovo studiato dall' His (81) il quale in un embrione umano di 5 mm. osservò un sistema raggiato di fibre, per molte delle quali era facile rilevare ch' esse non erano altro che i prolungamenti delle cellule ependimali; le fibre si prolungavano, verso l' interno, fino al canale midollare, verso l' esterno fino alla superficie del midollo dove presentavano particolari rigonfiamenti; dall' insieme di questi rigonfiamenti risultava secondo His una specie di membrana: la *membrana medullaris*. In un successivo lavoro His (82) mostrò che dai prolungamenti delle cellule midollari si forma un intreccio che serve poi di guida alle fibre nervose: il Mielospongio. In un' altra pubblicazione successiva alle prime, His (83) indicò col nome di splongiobasti le cellule embrionali destinate a trasformarsi in epoche successive in cellule di nevroglia ed espresse l' opinione che la nevroglia oltre a questa origine ectodermica primaria ne abbia anche una mesodermica secondaria e che più precisamente verso il secondo mese di vita intrauterina penetrino nel midollo spinale umano, insieme ai vasi, elementi connettivi i quali si trasformerebbero poi nelle note cellule di Deiters. In un lavoro assai più recente His (86) ricorda come questa sua opinione non abbia incontrato favore presso la grande maggioranza degli scienziati e come egli stesso sia in progresso di tempo divenuto assai dubbioso circa la possibilità di una secondaria penetrazione, negli organi nervosi centrali, di elementi connettivi.

L' antica opinione dell' His d' un' origine puramente ectodermica della nevroglia fu infatti risostenuta da Vignal (167) e da Gierke (55), trovò il suo più valido appoggio in alcune osservazioni del Golgi. Questi applicando ad embrioni di pollo la sua reazione nera potè persuadersi e rendere meglio evidente di quello che non si era fatto fin allora la presenza delle note cellule ependimali e dei loro prolungamenti che dal canale centrale si portano fino alla superficie esterna del midollo.

Dopo Golgi, servendosi della reazione cromo-argentica, il Nansen (127), il Ma-

gini (112-113-114) ed il Colella (38), contribuirono a rendere ancor più salda la convinzione generale che la nevroglia abbia un'origine puramente ectodermica. Quest'ultimo anzi confermava un precedente lavoro di Ramon y Cajal (25) il quale aveva descritto nel midollo spinale fetale, cellule di nevroglia in tutto simili a quelle di Deiters e provenienti per successive trasformazioni dai primitivi elementi ependimali.

Le vedute del Golgi e del Cajal dovevano poi trovare amplissima conferma nelle ricerche di Koelliker, Retzius (141-142), Lenhosseck (107-108), Buckhardt (24), Sala y Pons (148), Martin (120), Catois (35), Guizé (67), Giese (56), Stewart (156), Imhof (92) e da questi autori estese ad ogni classe di animali in tutte le varie età del loro sviluppo.

La dottrina dell'origine puramente ectodermica della nevroglia incontrò tuttavia alcuni oppositori; ricorderò il Lachi (101) il quale ha studiato l'origine della nevroglia nel midollo spinale di embrioni di pollo e ritiene ch'essa derivi, in parte dalla trasformazione delle cellule ependimali, in parte da elementi connettivi di provenienza vasale; il Valenti (166) che è giunto a conclusioni pressochè identiche nelle sue osservazioni sul cervello di alcuni pesci condrostei; il Capobianco (33) ed il Fragnito (34) i quali ammettono pure che la nevroglia abbia una doppia origine epiteliale e connettiva.

Più recentemente si sono occupati della questione l'Hatai (68) e l'Hardesty (69-70). L'Hatai ha osservato in topi bianchi del peso rispettivo di gr. 3,5 e 4,5 e in gattini a termine, due tipi di nuclei di nevroglia diversi per forma, elettività di fronte alle sostanze coloranti e caratteri strutturali. Quelli del primo tipo ricordano secondo l'autore i nuclei delle cellule nervose e sarebbero di origine epiteliale; quelli del secondo tipo hanno molti punti di rassomiglianza coi nuclei della parete dei capillari e sarebbero quindi di origine connettiva.

L'Hardesty ha già esposto in forma preliminare, fino dal 1902, l'idea che alla nevroglia si debba forse assegnare una doppia origine; egli ha intrapreso poi intorno all'argomento nuove ricerche pubblicate nel 1904. Di questo secondo lavoro dell'Hardesty credo opportuno dare un ampio riassunto, sia perchè esso è il più recente, se non erro, che si occupi della quistione dell'origine della nevroglia, sia per la lodevole obbiettività dalla quale l'autore sembra animato. L'Hardesty prende le mosse da alcune osservazioni dell'His (84-85) dalle quali risulterebbe che i futuri elementi di sostegno sono in un primitivo periodo di tempo indipendenti ma, quando in seguito il canale midollare si chiude, le loro membrane cellulari scomparirebbero ed i loro citoplasmi si fonderebbero dando luogo alla formazione di un sincizio. L'Hardesty ha cercato coi propri reperti di dare un maggiore fondamento all'originario concetto dell'His; egli reputa pure che dalla fusione dei protoplasmi delle cellule componenti il tubo neurale risulti un sincizio; ne descrive inoltre l'ulteriore sviluppo in un reticolo filamentoso nel quale vengono ad essere racchiusi tutti gli elementi nervosi e dal quale si sviluppano in seguito, per un

processo di trasformazione, le fibre di nevroglia. Il reticolo filamentoso dell' Hardesty corrisponde quindi alla rete tridimensionale dell' Held, salvochè mentre quest'ultimo autore ritiene la sua rete di natura epiteliale, l' Hardesty crede non si possa escludere che alla formazione del sincizio vengano a prender parte anche elementi di natura connettiva.

A sostegno della propria ipotesi l' Hardesty ricorda: 1° che secondo le ricerche di Spuler (151) e di Mall (115) anche il connettivo sarebbe in origine disposto in guisa da costituire un sincizio; 2° che coll' ingresso dei vasi penetrano nel midollo tre diverse categorie di elementi: leucociti, cellule endoteliali, elementi connettivi propriamente detti; 3° che queste tre categorie di elementi corrispondono fondamentalmente alle tre varietà cellulari studiate da Maximow (125) nei giovani connettivi cicatriziali e posseggono verosimilmente grandi attività formatrici. Da queste diverse considerazioni ne conclude l' Hardesty che « l' asserzione che ele- « menti mesodermici prendano parte alla formazione della nevroglia non è inte- « ramente certa, ma nello stesso tempo è difficile il confutarla »: « la difficoltà » egli soggiunge « sta principalmente nel fatto che gli elementi mesodermici pene- « trano in un tempo nel quale le fibre non sono ancora differenziate e noi non « abbiamo alcun mezzo per caratterizzare il sincizio connettivo e la conseguente « miscela o fusione di sincizii di diversa origine ».

Quanto vi sia di corrispondente alla realtà nelle ipotesi e nei reperti dell' Hardesty esaminerò più innanzi, qui mi conviene citare ora quanto a proposito della dottrina dell'origine unica della nevroglia è stato affermato da H. Held, il suo più recente sostenitore.

Dice l'Held: In un primo periodo dello sviluppo la nevroglia è rappresentata dalle sole cellule ependimali ed in questo stadio rimane permanentemente nell' *Anfioxus*. I corpi protoplasmatici di quelle cellule ed i loro interni prolungamenti disponendosi gli uni vicino agli altri vengono a costituire una specie di *membrana* la quale verso l' interno limita il canale centrale primitivo, rispettivamente le pareti dei ventricoli cerebrali; i prolungamenti delle cellule ependimali attraversato il midollo e giunti in prossimità della pia si allargano nelle note terminazioni a cono ad imbuto ecc.: *esse però non vanno ad impiantarsi sulla pia ma in una specie di lamina basale di natura epiteliale la quale avvolge tutti gli organi nervosi:* dall' insieme della lamina basale e dei rispettivi piedi d' impianto risulta pure una membrana che contermina a sua volta gli organi nervosi centrali alla loro superficie esterna.

L' Held chiama la prima *Membrana Limitans Interna;* la seconda *Membrana Limitans Superficialis seu Externa;* esse racchiudono gli organi nervosi fin dai primordi del loro sviluppo in un doppio involucro di natura epiteliale il quale, secondo l' autore, impedisce perfettamente la penetrazione di elementi di orgine mesenchimale. Gli elementi mesodermici non possono penetrare infatti, egli dice, nella sostanza cerebrale o spinale che o coi vasi o colle radici nervose. Non coi

vasi perchè questi nell'atto di penetrare nel midollo si spingono innanzi la membrana *limitans superficialis* che si tramuta così in membrana *limitans perivascularis* e continua nel suo ufficio di separare gli elementi di origine connettiva da quelli di origine epiteliale; non colle radici nervose, giacchè queste, in corrispondenza della membrana *limitans superficialis*, si spogliano di tutto ciò che è connettivo, mentre le fibre nervose perforano la membrana limitante e passano pei fori come fili attraverso una filiera.

Se le cose stessero veramente così la dottrina dell'origine ectodermica della nevroglia potrebbe essere intesa come espressione di un fatto acquisito alla scienza; tutti gli argomenti che i diversi autori le oppongono sarebbero destituiti di fondamento, ogni discussione intorno ad essa sarebbe oziosa ed inutile.

Purtroppo però non mancano argomenti che la contraddicano e la mettano fortemente in dubbio senza essere tuttavia sufficienti a far ritenere come provato che la nevroglia abbia una doppia origine. Se si sottopone infatti la dottrina dell'origine puramente ectodermica della nevroglia ad un rigoroso esame non è difficile porre in rilievo alcuni punti dov'essa è manchevole ed incerta.

I primi dubbi sul valore degli argomenti posti innanzi dall'Held nascono a proposito del modo d'intendere la cosidetta « Membrana limitans ». L'orletto limitante dell'His, dice l'Held « è ricoperto da una fine membranella destinata ad « ingrossarsi nel successivo sviluppo; essa persiste come resto durevole di una « superficie isolante epiteliale ». Come si rileva da queste parole l'Held ammette che alla periferia degli organi nervosi centrali esista una vera membranella basale o vitrea come già è stato sostenuto da Henle e Merkel (75) e più recentemente da Schaffer (149), da Bonne (21) e da Renaut (140); è su questa vitrea che s'inserirebbero i prolungamenti delle cellule ependimali; è essa che si ripiegherebbe sui vasi quando essi penetrano nella sostanza nervosa. L'esistenza però di tale membranella se è stata confermata da qualche autore è stata pure messa vivamente in dubbio da altri e da alcuni completamente negata. Anche Bergmann (12) Schultze (151), Gierke (55) avrebbero osservato la citata membranella anista, ma essi la considerarono come lo strato più interno della pia o la ritennero di natura mesodermica (Gierke); His (81) descrisse pure una *membrana limitans medullaris* come risultante dall'insieme dei piedi d'impianto dei prolungamenti esterni delle cellule ependimali, ma ad essa, egli soggiunge, « non si deve dare il significato « di un'ininterrotta pellicola ». Anche le ricerche di Staderini (155) stanno contro la supposta membranella. Gli autori che si servirono nelle loro ricerche del metodo di Weigert o delle sue modificazioni, ne negarono l'esistenza insieme alle terminazioni a cono. L'Hardesty (70) dice che le membrane limitanti esterna ed interna risultano da una specie di condensamento del sincizio.

Anche in quest'ordine di ricerche più vicino al vero fu con ogni verosimiglianza il Golgi (60) che se ne occupò in particolare modo descrivendo la nevroglia del cervelletto. Egli, sia mediante semplici mezzi di dilacerazione, sia mediante

la sua reazione nera potè dimostrare « che la descritta membrana limitante non « è altro che un superficialissimo straterello di ben distinte cellule connettive « (nevrogliche) strato che ha riscontro in quello che sta alla periferia della cor« teccia cerebrale » (Op. Om. II, pag. 477).

Nel corso delle presenti osservazioni io pure ho ricercato se anche coi miei metodi si potesse porre in evidenza qualche cosa che ricordasse la membranella basale descritta dall' Held; ma ciò non mi accadde mai. Qualche volta a dir il vero rimasi in dubbio ma ad un più attento esame dovetti convincermi che si trattava o di un qualche fine prolungamento a decorso più o meno parallelo alla superficie cerebrale o spinale o di elementi applicati a piatto sulla superficie medesima. Debbo pur tuttavia dire, che in sezioni trasverse di midollo spinale di un embrione di topo di 15 mm. fissato in liquido di Erwich e in liquido di Anglade vidi in più preparati alla periferia del midollo, immediatamente al disotto della meninge, una linea leggermente ondulata e alquanto rinfrangente, sulla quale venivano ad inserirsi alcune fibre. Ho rappresentato nella fig. 43, Tav. 8, tale disposizione; da essa si rileva che questa linea potrebbe corrispondere alla limitante di Held; non si poteva però dal preparato dire se si trattasse di qualche cosa che facesse corpo colla meninge cioè le appartenesse o se fosse qualchecosa di distinto dalla meninge medesima. Ciò ho creduto opportuno riferire sembrandomi si possa trarne forse la conclusione che nella produzione d' immagini dove la supposta membrana limitante assume una particolare evidenza non sono estranei i liquidi fissatori diversi in uso nella tecnica.

Dalle brevi notizie storiche riferite e dall' esame dei miei preparati mi sembra si debba frattanto dedurre *che molti sono i dubbi che debbono elevarsi sulla esistenza di una membranella basale o vitrea destinata a segnare secondo l' Held un netto, quasi direi, insuperabile confine tra elementi epiteliali ed elementi connettivi.*

Io non mi credo tuttavia aútorizzato a ritenere come assolutamente infondato il concetto che alla periferia interna ed esterna degli organi nervosi centrali esistano delle membrane limitanti; solo mi sembra si debba ridurne il significato interpretandole nel senso dato loro primitivamente dall' His, che cioè *dall' insieme delle terminazioni dei prolungamenti interni ed esterni delle cellule ependimali risulta una certa delimitazione tra la sostanza nervosa propriamente detta e la non nervosa.*

Ciò stabilito convien ora prendere in esame un secondo punto delle dottrina sostenuta dall' Held dell' origine unica della nevroglia. Questo secondo punto si riferisce agli argomenti sui quali l' Held si fonda per negare una penetrazione ulteriore di elementi connettivi nella sostanza nervosa o coi vasi o colle radici spinali.

Elementi mesodermici non possono giungere, dice l' Held, in seno alla sostanza nervosa coi vasi, giacchè essi nell' atto di penetrare negli organi nervosi si spingono innanzi la membrana *limitans superficialis* la quale viene a trasfor-

marsi in membrana *limitans perivascularis* e continua così nel suo ufficio di separare ciò che è di natura connettiva da ciò che è di natura epiteliale.

Già a priori si potrebbe obbiettare che questo meccanismo semplice ad enunciarsi non deve esserlo altrettanto nella realità dei fatti. Io voglio tuttavia ammettere per un momento che esso corrisponda al vero; in tal caso esaminando per esempio una sezione di midollo spinale nel quale la penetrazione dei vasi sia già avvenuta, noi dovressimo riscontrare quanto segue: 1° le cellule con i loro prolungamenti diretti verso i vasi; 2° i piedi d'impianto inseriti su di una membranella perivascolare. Accade invece di osservare: 1° che esistono cellule di nevroglia inserite ai vasi pel loro corpo e con prolungamenti che dai vasi si allontanano; la mia fig. 25 Tav. 6 dà un'immagine assai fedele di tale disposizione; 2° che la supposta membrana perivascolare o non esiste, o per lo meno coi miei metodi non può essere messa in evidenza tanto che si ha sempre l'impressione che le cellule siano in diretta connessione coi vasi stessi (figg. 21, 22, 23 Tav. 6; fig. 30 Tav. 7; figg. 39, 41, 42 Tav. 8).

Se si vuol ammettere il meccanismo di penetrazione dei vasi indicato da Held come vero, se si vuol attenersi strettamente alla dottrina dell'origine puramente ectodermica della nevroglia, *i fatti ora da me accennati sono di assai difficile ed oscura interpretazione.*

Gli elementi connettivali, dice ancora l'Held, non possono penetrare con le radici nervose perchè i soli cilindrassi, perforata la membrana *limitans meningea*, l'attraversano come fili per una filiera. A questa seconda asserzione si può a mio credere obbiettare un argomento dottrinale ed un dato positivo: 1° non si comprende bene perchè la membrana *limitans superficialis* possa essere così facilmente attraversata dai cilindrassi, ma opponga poi un'insuperabile barriera alla penetrazione degli elementi connettivi che in gran numero si trovano in vicinanza dei punti d'ingresso delle radici; 2° è facile osservare in sezioni di midollo spinale di embrioni di bue di 8-10 centimetri radici nervose contornate, nei loro punti d'ingresso nel midollo, da serie di nuclei in tutto simili a quelli degli elementi di nevroglia sparsi nella sostanza bianca spinale di embrioni di bue di lunghezza maggiore cioè più adulti.

Contro la dottrina dell'origine puramente ectodermica della nevroglia credo si possano recare ancora le seguenti osservazioni:

1° Secondo le ricerche di Heymans e Van der Stricht (79) esisterebbero nel sistema nervoso dell'Anfiosso, oltre le note cellule ependimali, altri elementi di nevroglia sfuggiti all'osservazione degli altri autori.

2° Studiando il processo di guarigione delle ferite asettiche del cervello io ho potuto osservare che ad una data epoca le rispettivi cicatrici si presentano costituite da un intreccio assai complicato di fibrille di nevroglia e di connettivo così che tra gli elementi dell'uno e dell'altro tessuto si vengono a stabilire rapporti assai intimi e complicati.

3° La differenziazione delle fibre di nevroglia avviene in epoca certamente posteriore alla penetrazione dei vasi, ciò che potrebbe appoggiare indirettamente l'ipotesi che tale produzione proceda anche da elementi d'origine connettiva.

4° Prima dell'ingresso dei vasi la futura sostanza bianca è assai più povera di nuclei rispettivamente di elementi di nevroglia che non dopo l'ingresso dei vasi (figg. 34 e 37, Tav. 7).

5° Alla superficie del midollo spinale fetale di molti vertebrati, l'uomo compreso, precisamente subito al disotto della meninge si osservano numerose cellule di nevroglia con corpo cellulare situato alla periferia, con prolungamenti diretti verso l'interno del midollo (figg. 10 e 12, Tav. 5); tra le cellule orientate in questa guisa accade talvolta di notarne qualcuna, che analogamente a quanto si osserva nei vasi (fig. 25, Tav. 6) sembra inserita alla meninge stessa (fig. 24, Tav. 6).

6° Nel midollo spinale di molti vertebrati si possono osservare due diversi tipi di cellule di nevroglia.

Questo argomento ho citato per ultimo, desiderando esporre a sua conferma alcuni miei particolari reperti.

Le mie ricerche a tale proposito si rivolsero dapprima a midolli spinali di feti umani al 4° mese di vita intrauterina. I pezzi erano stati fissati in formalina e poi in nitrato di piridina, le sezioni colorate con ematossilina di Mallory. Sottoposti i preparati ad accurato esame potei rilevare nella sostanza bianca elementi nevroglici di due speci o tipi diversi. Quella della prima specie possedevano nucleo oscuro, piccolo, di forma allungata, scarsissimo protoplasma appena visibile, un piccolo prolungamento colorato fortemente ed uniformemente in grigio-violaceo talvolta rigido, più spesso tortuoso, diretto sempre verso la periferia del midollo. La fig. 44 Tav. 8 dà una assai fedele immagine di queste piccole cellule. Gli elementi del secondo tipo avevano invece nucleo chiaro, più grande, sferiforme, protoplasma omogeneo con uno o due prolungamenti protoplasmatici tenuissimi, che l'ematossilina di Mallory colorava in un rosa assai chiaro ma che potevano esser meglio messi in evidenza ponendo le sezioni per qualche ora in una soluzione acquosa allungatissima di eosina; questi secondi elementi erano sparsi in tutta la sostanza bianca a partire dalla meninge fino alla sostanza grigia dove pareva si continuassero frammischiandosi alle cellule nervose. Nella fig. 47 Tav. 8, ho riprodotto due elementi di questo secondo tipo; da essa è facile rilevare quale e quanta sia la tenuità del loro protoplasma; tra essi è disposta una cellula del tipo precedentemente descritto notevole per un maggior sviluppo del protoplasma, per una maggior grandezza del nucleo.

Rivolsi in seguito le mie ricerche a midolli spinali di feti umani giunti a maggior sviluppo (5°-6° mese di vita intrauterina). A quest'epoca la differenza fra i due tipi di cellule è molto più accentuata: quelle del primo tipo non presentano più un unico prolungamento; ma due o tre, diretti sia verso la periferia, sia verso l'interno; la loro forma monopolare tende a divenire stellata, i prolungamenti

comprendono una sola fibra o due fibrille strettamente avvicinate l' una all' altra (fig. 46, Tav. 8).

Gli elementi del secondo tipo hanno conservato lo stesso aspetto di prima per quanto riguarda la disposizione del protoplasma e del nucleo, ma nei tenui prolungamenti protoplasmatici si nota già il differenziarsi di esili fibrille. Nella fig. 45, Tav. 8 ho disegnato una cellula nella quale la differenziazione fibrillare dei prolungamenti era di particolare evidenza; nella stessa figura in *b* si osserva un elemento munito di un prolungamento indifferenziato e di un altro più breve continuantesi in una sottile esilissima fibrilla.

Prima di procedere a nuove osservazioni, mi parve necessario controllare quelle già fatte a fine di escludere che la presenza di due tipi diversi di cellule nel midollo spinale di feti umani, non fosse che una falsa apparenza dovuta ad un causale difetto di tecnica; mi servii allo scopo di pezzetti di midollo spinale degli stessi feti, ma fissati nella mia miscela osmio-piridinica o nel nitrato d' argento: l' esame di sezioni colorate e differenziate secondo il metodo di Benda confermò pienamente i risultati ottenuti.

Estesi allora le mie ricerche a midolli di feti umani giunti a maggior sviluppo progressivamente dal sesto mese alla nascita ed a midolli spinali di feti di pollo, di topo, di gatto e di bue: vi trovai sempre un' evidente differenza tra due tipi o sorta di elementi. La fig. 37, Tav. 7 può dare un' idea di tale diversità nel midollo di feti di bue; accanto a cellule di forma piuttosto allungata, con nucleo più o meno fusiforme se ne osservano altre con nucleo e corpo cellulare tondeggiante, frammischiate alle precedenti o disposte in serie piuttosto regolari. Il feto di bue al quale la figura si riferisce misurava 18 centimetri, epoca nella quale la penetrazione dei vasi sanguigni era già avvenuta. Prendendo invece in esame sezioni di midolli spinali di feti più piccoli (7–8 cm.), quando la penetrazione dei vasi o non è avvenuta o si è appena iniziata, si osserva con tutta facilità che nella futura sostanza bianca gli elementi di nevroglia sono in numero assai più piccolo, che essi appartengono ad un sol tipo e precisamente a quelli di forma più o meno allungata con nucleo irregolarmente fusiforme (fig. 34, Tav. 7).

Nelle progressive epoche di sviluppo, come sopra dissi, la differenza permane; solo si nota che il protoplasma dei vari elementi assume una consistenza maggiore, che più robusti e numerosi si fanno i loro prolungamenti, che da essi si vanno differenziando numerose fibrille.

Ricordo ancora qui le mie figg. 10, Tav. 5; 28, 32, 35, Tav. 7; gli elementi che vi sono rappresentati apparterebbero tutti al secondo tipo, e la mia fig. 38, Tav. 7 dalla quale si può rilevare che anche in animali adulti ed in alcuni particolarmente (topo) si possono riconoscere due principali varietà di cellule di nevroglia.

Prima di soffermarmi a discutere quale sia l' interpretazione più verosimile che dei due tipi di elementi di nevroglia descritti si possa dare accennerò al fatto, che i prolungamenti di tali cellule sembrano dar luogo ad un reticolo o sinci-

zio; che tale sincizio appare assai più irregolare ed a maglie più ampie prima dell'ingresso dei vasi, rispettivamente più regolari e più dense dopo la loro penetrazione (figg. 34 e 37, Tav. 7). Ciò confermerebbe in certo qual modo le ricerche e le ipotesi dell'Hardesty. Quale interpretazione si debba dare di tale reticolo o sincizio ho già discusso nelle pagini precedenti a proposito dei rapporti della nevroglia colle cellule e colle fibre nervose. Non me ne occuperò quindi ulteriormente in questo capitolo a fine di evitare inutili ripetizioni. Resta a vedere quale sia il significato più probabile dei due tipi di cellule di nevroglia.

Circa le cellule del primo tipo mi sembra di non esser troppo ardito giudicando ch'esse siano di origine ependimale e paragonabili a quelle che si possono mettere così bene in evidenza, colla reazione nera, nella sostanza bianca di midolli fetali umani.

Stanno in appoggio a questo mio modo di vedere, la forma e disposizione del nucleo, la direzione dei prolungamenti, la loro tendenza a trasformarsi da elementi monopolari in elementi stellati.

Di più difficile interpretazione sono invece le cellule del secondo tipo sulla cui natura ed origine rimasi molto tempo in dubbio, senza esser potuto giungere ad alcun sicuro convincimento. Escludo si tratti di piccole cellule nervose; a parte la disposizione e forma del nucleo e del protoplasma, è sufficiente ad eliminare la possibilità di un errore il fatto che gli elementi in questione si osservano oltre che nella sostanza grigia anche nella sostanza bianca ed in tutta prossimità della meninge. Neppure mi sembra ch'essi possano esser ritenuti, come le cellule dell'altro tipo, un prodotto della trasformazione di elementi ependimali; troppo ne differiscono sia per l'aspetto del protoplasma, sia per la particolarità e l'orientamento dei nuclei. *Non rimane quindi che supporre si tratti di cellule d'origine mesenchimale penetrati nel midollo in un'epoca anteriore allo sviluppo.*

Ad avvalorare una simile supposizione sarebbe stato però necessario ricercare ordinatamente in feti umani a varie epoche di sviluppo, il momento della loro comparsa ed eventualmente il modo e la via della loro penetrazione nel midollo; per il che sarebbe occorso un materiale molto più ricco di quello che io abbia potuto procurarmi.

Stando la cosa in questi termini mi fu forza lasciare l'idea che si tratti di elementi di origine mesenchimale allo stato di semplice supposizione, anche perchè non ignoro che vengo altrimenti ad accettare come certa la dottrina della doppia origine della nevroglia, la quale non ha trovato fin'ora tra gli scenziati che pochissimi sostenitori. D'altra parte volendo essere obbiettivo io devo pur riconoscere che tutti gli argomenti sin qui enumerati, se sono sufficienti a mettere in dubbio la dottrina dell'origine puramente ectodermica della nevroglia, non bastano però a dar valido appoggio all'idea che la nevroglia abbia una doppia origine: epiteliale e connettiva.

Si verrebbe così implicitamente ad ammettere che un tessuto, che si comporta

sempre allo stesso modo di fronte a determinati reagenti, abbia una doppia origine, ciò che allo stesso Weigert era sembrato paradossale; se non paradossale certamente molto nuovo e quindi non ammissibile che dopo nuovi studi e migliori prove.

2. — Sviluppo delle fibre.

Se, come nella pagini precedenti ho cercato di dimostrare, le fibre di nevroglia non sono altro che la parte differenziata del protoplasma cellulare e de' suoi prolungamenti, si può già ritenere verosimile, a priori, che vi deve essere durante la vita fetale un certo periodo di tempo nel quale la differenziazione s' inizia e si compie ed un altro precedente nel quale essa non è ancora avvenuta e la nevroglia è costituita solo da cellule a prolungamenti protoplasmatici.

Queste idee sullo sviluppo delle fibre di nevroglia sono già state sostenute da Ranvier (137), il quale così si esprime: « Io ho esaminato embrioni di bue di « 75-95 centimetri. Un gran numero delle cellule della nevroglia erano stellate e « presentavano dei lunghi prolungamenti; ma questi prolungamenti non erano « ancora delle vere fibre, avevano la costituzione del protoplasma della cellula e « si fondevano con essa ».

Dopo di lui si era ammesso che la cosa fosse vera in generale pur mancandone la prova positiva giacchè i metodi per la colorazione elettiva della nevroglia non danno intorno a questo particolare, schiarimento alcuno. Merita tuttavia di essere qui ricordato Studnicka (160) il quale in una sua recente nota critica cercò di dimostrare, per via di ragionamento, che anche le fibre di nevroglia come le collagene, le elastiche e le epiteliali rappresentano una particolare differenziazione del protoplasma. Quest' idea ha trovato solo in questi ultimi anni una conferma positiva nelle ricerche di Held e di Rubaschkin. L' Held si è servito a questo scopo di un embrione di topo di mm. 12 di lunghezza, di un topo appena nato e di un topo di 5 giorni. Studiando sezioni dell' ottico dell' embrione di topo, Held ha potuto rilevare che la nevroglia era composta di sole cellule con prolungamenti protoplasmatici e senza alcuna fibrilla; nel topo a termine egli trovò prolungamenti con qualche fibrilla; nel topo di 5 giorni le cellule erano già ricche di fibrille. Per l' Held i prolungamenti protoplasmatici delle cellule embrionarie si fondono e si anastomizzano con quelli delle cellule vicine dando luogo alla formazione primitiva del sincizio; la differenziazione fibrillare avviene nell' interno dei singoli prolungamenti; le fibrille debbono considerarsi come uno speciale prodotto filamentoso (ein besonderes fädiges Produkt) dei prolungamenti stessi.

Il Rubaschkin ha osservato nel midollo spinale di gattini di una settimana di vita, cellule munite di soli prolungamenti protoplasmatici le quali, secondo l' autore, debbono considerarsi come una derivazione diretta degli spongioblasti. In epoche successive dello sviluppo, le medesime cellule sono munite di due speci di prolun-

gamenti, alcuni a struttura finamente granulare ed altri a struttura fibrillare; più tardi esse non posseggono più che prolungamenti fibrillari. Secondo l'autore però una parte delle fibre elaborate da queste cellule si renderebbero indipendenti.

Le mie osservazioni personali sullo sviluppo delle fibre di nevroglia, si accordano almeno in parte colle vedute dell'Held. Esse sono state fatte essenzialmente su midolli spinali, di feti umani dal 3° mese alla nascita, di pulcini e di gattini a termine.

La mia attenzione si rivolse dapprima a preparati di midolli spinali di feti umani giunti al 4° mese di vita. In tali preparati allestiti secondo i miei metodi si osservano, come già dissi nelle pagini precedenti, due tipi di cellule. Cellule del 1° tipo munite di un piccolo prolungamento differenziabile coll'ematossilina di Mallory e col metodo di Benda; cellule del 2° tipo con corpo protoplasmatico indifferenziato.

Prendendo in esame molte sezioni si può rilevare ancora, lungo i rosei filamenti dell'apparente reticolo protoplasmatico, qua e là rare fibrille colorate leggermente in bluastro, alcune delle quali sono disposte in prossimità dei vasi, altre in vininanza di elementi cellulari. I prolungamenti grigio-violacei delle cellule del 1°. tipo e le dette fibrille (fig. 44, Tav. 8) rappresenterebbero, a mio credere, l'iniziale sviluppo delle fibre nel midollo spinale umano; per lo meno *sarebbe verso quest'epoca che le fibre cominciano a reagire in modo caratteristico di fronte ai nostri metodi di colorazione.* In feti umani di circa tre mesi non si riesce a mettere in evidenza nulla di simile a quanto ho sopra accennato; io non voglio con ciò escludere in via assoluta che qualche fibrilla, possa essere osservata prima del 4° mese, tanto più che il midollo spinale di minor sviluppo che io ebbi a mia disposizione (2 mesi e mezzo-3 mesi), gentilmente favoritomi dal dottor Pensa, aiuto dell'Istituto di anatomia umana dell'Università di Pavia, era già stato fissato in sublimato, liquido che male si presta a successive colorazioni con l'ematossilina di Mallory o col metodo di Benda; anche con l'ematossilina ferrica tuttavia non mi riuscì di mettere in evidenza vere fibrille.

Molto più ricchi di fibrille sono i midolli spinali di feti di 5 mesi; a questa epoca i prolungamenti delle cellule del 1° tipo, aumentati in numero sembrano comprendere di sovente due fibrille strettamente avvicinate; nei prolungamenti delle cellule del 2° tipo si osserva pure il differenziarsi di fibrille (figg. 45-46, Tav. 8); le fibrille isolate sono più numerose, più evidenti, di più facile colorazione; *esse stanno però sempre lungo o sopra i filamenti rosei di evidente natura protoplasmatica.*

Da quest'epoca in avanti la produzione delle fibre o la loro colorabilità aumenta sempre più. In feti di 6, 7, 8 mesi si osservano numerosissime cellule con prolungamenti che presentano tutti una elegante differenziazione fibrillare; l'apparente reticolo fondamentale si mostra costituito da due parti distinte: una protoplasmatica ed una fibrillare; in qualche cellula le fibrille si estendono all'intero

citoplasma e si osservano immagini che non differiscono molto da quelle che si rilevano nell'adulto.

Nei feti umani a termine lo sviluppo delle fibre è ricchissimo e verosimilmente non inferiore all'adulto (fig. 10, Tav. 5; 29, 30, 35, Tav. 7); per lo meno le sezioni di midollo spinale si presentano all'incirca cogli stessi caratteri di quelle di midolli appartenenti a bambini; solo è a rilevarsi una maggior evidenza della porzione protoplasmatica. Si potrebbe dire che *alla nascita o in epoca assai prossima ad essa la produzione delle fibre ha raggiunto il suo completo sviluppo;* ne è una riprova il fatto che in bambini di 1-2 mesi si possono già ottenere, con qualche cautela, buoni preparati allestiti col metodo di Weigert, metodo che, secondo l'autore, non colora che la nevroglia fibrillare adulta.

A complemento delle mie osservazioni sul midollo fetale umano intrapresi alcune ricerche nel pulcino a termine e nel gattino neonato. Così nel midollo spinale del pulcino a termine potei mettere in evidenza, col mio 2° metodo, una serie di cellule di nevroglia con evidenti prolungamenti protoplasmatici, molti dei quali mostravano già una delicata struttura fibrillare (fig. 48, Tav. 9); i prolungamenti potevano essere seguiti per lungo tratto, ora sino alla meninge, ora sino alla parete di qualche vaso dove si terminavano con un piccolo piede d'impianto; le fibrille erano situate entro i prolungamenti e più spesso nella loro parte più superficiale o corticale; esse seguivano i prolungamenti stessi per tratti più o meno lunghi, in qualche caso fin sulla parete vasale o sulla meninge, contribuendo così alla formazione del piede di impianto. Nel gattino ottenni facilmente immagini affatto simili; quivi anzi i piccoli piedi d'impianto a struttura finamente fibrillare erano, direi, quasi più evidenti (fig. 20, Tav. 6).

Incoraggiato dai buoni risultati ottenuti nel midollo spinale di pulcino a termine ricercai assiduamente nel midollo spinale d'embrione di pollo di 16-18 giorni d'incubazione se fosse possibile mettere in evidenza anche qualche solo elemento cellulare che mostrasse una simile disposizione; ma ad onta della scrupolosa cura colla quale i preparati vennero allestiti e per quanto mi sia attenuto alle stesse particolarità tecniche seguite nella colorazione delle sezioni del midollo spinale di pulcino a termine, non mi venne mai fatto di riscontrare elementi di nevroglia con un accenno di differenziazione fibrillare.

Debbo ricordare che l'embrione più sviluppato del quale mi son servito proveniva da un uovo che era stato tenuto nel termostato per 18 giorni e le ricerche condotte in questo embrione dimostrarono un grado di sviluppo minore a quello che avrebbe dovuto essere dopo 18 giorni d'incubazione normale.

Le osservazioni fatte vennero in tal modo a confermare le precedenti ricerche sul midolli fetali umani, che cioè *le fibrille di nevroglia sono un prodotto di graduale differenziazione dei prolungamenti protoplasmatici delle cellule.* Ne conclusi inoltre da un punto di vista più generale: 1° che la produzione delle fibrille o la loro colorabilità s'inizia nel midollo spinale umano, verso il 4° mese circa di vita

intrauterina e raggiunge nel feto maturo pressoché il suo completo sviluppo; 2° che tale produzione s'inizia invece in epoca assai prossima alla nascita per quanto riguarda il pollo ed il gatto; ciò che s'accorda fino ad un certo punto colle ricerche del Rubaschkin; 3° che tenuto conto delle precedenti osservazioni di Ranvier, Held e Rubaschkin *la comparsa della parte fibrillare della nevroglia deve considerarsi come un fatto relativamente tardivo nella vita fetale.*

III.

La nevroglia in alcuni stati patologici.

Le ricerche che verrò esponendo in quest' ultima parte della presente pubblicazione non rappresentano che un complemento a quanto già dissi nei precedenti capitoli. Io non mi propongo infatti di trattare i molti e delicati problemi che si presentano nello studio della nevroglia patologica; ciò oltre ad esorbitare dai limiti e dagli intendimenti di questo lavoro, richiederebbe per lo meno una ricchezza straordinaria di opportuno materiale quale non mi fu assolutamente possibile il procurarmi. Io desidero più semplicemente esporre alcuni dettagli istopatologici i quali mi sembra confermino quanto ho già esposto a proposito della struttura ed istogenesi della nevroglia normale.

Mi offrirono assai utile materiale a questo proposito una serie di lesioni sperimentali da me praticate su cervelli di cani e di conigli allo scopo di studiarne il processo di guarigione; alcuni pezzi di un bellissimo caso di una neo-produzione gliale del cervello, favoritimi dal dottor G. Sala aiuto della clinica psichiatrica di Pavia; alcuni frammenti, messi cortesemente a mia disposizione dal dottor E. Medea di Milano, di uno dei così detti casi di disintegrazione cerebrale.

Circa le cicatrici cerebrali debbo dire anzitutto che esse mi porsero già oggetto di una particolare pubblicazione (*). Mi limiterò a darne quindi un breve riassunto ed a richiamare l' attenzione su alcuni particolari che coll' argomento di questo lavoro hanno speciale attinenza.

Premesse alcune notizie storiche, ho nell' accennata pubblicazione esposto: le modalità tecniche seguite sia per praticare la lesione cerebrale, sia per studiarne il consecutivo processo di guarigione; le particolarità strutturali presentate dalle varie cicatrici da 24 ore a 300 giorni dopo la lesione; la diversa parte che nella costituzione delle cicatrici cerebrali devesi assegnare al connettivo propriamente detto ed alla nevroglia.

Vi ho cercato inoltre di dare un particolare rilievo ai seguenti punti principali che qui brevemente richiamo.

1° Lo studio delle cicatrici cerebrali deve esser fatto con quei metodi i quali

(*) Da-Fano C. *Sul processo di guarigione delle ferite asettiche del cervello.* Boll. Soc. Med. Chirurg. Pavia 2, 1906.

mettono contemporaneamente in evidenza sia la nevroglia - cellule e fibre - sia il connettivo propriamente detto, onde evitare, meglio che sia possibile, grossolani errori d'interpretazione.

2° Già pochissimi giorni dopo la lesione si notano tra gli elementi di nevroglia, situati nell'immediata vicinanza del punto leso, attivissimi processi proliferativi; questi processi sono essenzialmente caratterizzati dalla presenza di grandi cellule ipertrofiche polinucleate, in alcune delle quali si può dimostrare con mezzi adatti un'elegante struttura fibrillare.

(Il modo di presentarsi di questi grandi elementi appoggia perfettamente quanto io dissi a proposito degli intimi rapporti tra fibrille e citoplasma. Trattandosi di elementi di notevole grandezza la loro fine osservazione ne è più facile e vi si può quindi assai bene scorgere la struttura fibrillare dei prolungamenti e del corpo protoplasmatico della cellula, la situazione corticale delle fibrille.

Nelle figg. 49 e 50, Tav. 9, ho disegnato due di queste cellule notevoli per la grandezza eccezionale del loro corpo protoplasmatico percorso tutto quanto da un gran numero di delicate fibrille strettamente ravvicinate fra loro e specialmente nella cellula disegnata nella fig. 49 di una finezza tale da potersi dire straordinaria. Elementi nei quali la struttura fibrillare fosse di così notevole finezza non ebbi occasione di riscontrare mai nei molti preparati di nevroglia da me osservati; tuttavia ho disegnato nella fig. 59, Tav. 9, una cellula che sebbene di minori dimensioni ripete abbastanza bene la disposizione delle fibrille osservata negli altri due elementi sopra descritti; essa è stata copiata da una sezione cortesemente favoritami dal dottor S. Verson, di un focolaio infiammatorio cerebrale provocato mediante una iniezione parenchimatosa di tintura iodica).

3° Venti giorni circa dopo la lesione si forma tra la zona esterna di connettivo neoformato e la zona esterna di tessuto nervoso sano, uno straterello intermedio costituito essenzialmente dalle grandi cellule ipertrofiche di nevroglia su accennate.

4° Nello straterello intermedio compaiono in giorni successivi, serie di elementi globosi con nucleo più o meno eccentrico, protoplasma omogeneo, privi nel maggior numero dei casi di prolungamenti, muniti talvolta di un unico prolungamento; tali cellule debbono ritenersi di natura nevroglica, sono più tardi fornite di prolungamenti nei quali si presenta poco a poco una caratteristica differenziazione fibrillare (Vedi fig. 60, Tav. 9).

5° Nella zona intermedia a cominciare dal 30°-40° giorno della lesione, si può notare la comparsa di numerose fibre di nevroglia molte delle quali sono in diretta connessione coi prolungamenti delle cellule di nevroglia ipertrofiche o degli elementi globosi, altre non possono esser riferite ad alcun elemento compreso nella sezione; le fibrille finiscono in progresso di tempo a costituire un fitto e complesso intreccio nel quale sono compresi ed in parte nascosti tanto gli elementi globosi quanto le cellule ipertrofiche.

6° In epoche molto più tarde (200° giorno dopo la lesione) le fibre di nevroglia o per un fenomeno d'invasione attiva o per un'apparenza dovuta a processi di retrazione, finiscono coll'invadere tutta quanta la cicatrice la quale si presenta allora costituita da un intreccio assai complicato di fibrille di nevroglia e di connettivo cosicchè tra gli elementi dell'uno e dell'altro tessuto si vengono a stabilire rapporti assai intimi e complicati.

Ciò in forma riassuntiva è quanto esposi nel mio lavoro sulle cicatrici cerebrali; se ne potrebbero ricavare subito alcune considerazioni d'indole generale aventi attinenze col problema della struttura della nevroglia; mi sembra però opportuno esporre prima quanto ho osservato nel rimanente materiale patologico avuto a mia disposizione ed anzitutto nella neoformazione gliale favoritami dal dottor G. Sala.

Quando il materiale d'osservazione giunse in mio possesso era già stato fissato da qualche ora in liquidi diversi. Desiderando applicare allo studio d'una così notevole proliferazione gliale qualcuno dei metodi che già nel sistema nervoso normale mi avevano dato risultati soddisfacenti e non avendo d'altra parte a mia disposizione neppure un piccolo frammento di materiale fresco, mi attenni all'espediente del quale già mi ero servito nello studio della nevroglia fetale. Scelti alcuni pezzetti di materiale fissato in formalina e lavatili per alcune ore in acqua corrente, l'immersi parte in nitrato di piridina, parte nella miscela di nitrato di piridina e acido osmico all'1 °/₀₀ avendo l'avvertenza di cambiare i liquidi un paio di volte; li trattai in seguito come di solito e colorai le sezioni o coll'ematossilina di Mallory o col metodo di Benda.

Nella scelta dei pezzi avevo fatta attenzione a prenderne alcuni da un nodo principale più grosso ed alcuni da un nodo più piccolo d'aspetto un poco diverso. All'esame microscopico risultarono poi notevole differenze tra i preparati del nodo più grande e quelli del più piccolo. Dirò anzitutto dei primi:

Guardando a piccolo ingrandimento una sezione del focolaio principale colorata coll'ematossilina di Mallory si notava subito una zona di tessuto tinta evidentemente in rosa ed una seconda sfumante quasi dalla prima di colore azzurro violaceo più o meno intenso. A maggiore ingrandimento fu facile rilevare che la parte più rosea era costituita da tessuto cerebrale sano nel quale erano sparse piccole cellule di nevroglia affatto simili a quelle della corteccia cerebrale normale. Via via che ci si allontanava da questa zona per passare in quella di colorito violaceo si notavano in numero sempre più crescente cellule di nevroglia con corpo protoplasmatico e nucleo più evidente, prolungamenti più robusti; la porzione centrale era completamente disseminata e costituita da un gran numero di elementi di nevroglia con corpo protoplasmatico, or più or meno lamellare, qualche volta un poco globoso, sempre di notevole grandezza rispetto al citoplasma delle cellule normali, nucleo con cromatina variamente disposta, prolungamenti protoplasmatici più o meno numerosi, ora corti e grossi, ora lunghi e sottili ma sempre con evidente

struttura fibrillare; le fibrille ben distinte dal corpo protoplasmatico della cellula, o decorrevano lungo i suoi bordi o lo rivestivano in parte dimostrando d'esser situate nella sua porzione corticale (fig. 51, Tav. 9). Dal citoplasma le fibrille si continuavano lungo i prolungamenti unendosi intimamente ad essi ed accompagnandoli sempre nel loro tragitto, spesso fino ad un vaso sanguigno ove si espandevano in caratteristici piedi d'impianto. Le cellule erano disposte variamente, ora a piccoli gruppi, ora a notevole distanza l'una dall'altra; tra esse non si scorgevano che un piccolo numero di fibre isolate.

Accanto a questa regione così ricca di cellule se ne notava un'altra più piccola che a tutta prima sembrava costituita esclusivamente da un intreccio di fibre con molti nuclei disposti irregolarmente tra esse; si sarebbe detto che le fibrille e i piccoli elementi che erano sparsi tra loro non avessero che rapporti di contiguità e che fossero due cose affatto indipendenti; senonchè colorando fortemente i preparati prima con ematossilina di Mallory poi con una soluzione acquosa di eosina e osservandoli a forte ingrandimento potei persuadermi che le cose stavano in modo affatto diverso. I piccoli elementi sparsi tra le maglie del reticolo possedevano un corpo protoplasmatico esilissimo e lamellare, messo meglio in evidenza dall'eosina, dal quale si dipartivano prolungamenti a struttura fibrillare; seguendo i prolungamenti si scorgeva ch'essi andavano rapidamente assottigliandosi e finivano per perdersi nell'intreccio delle fibrille; si sarebbe detto, in altre parole, che fossero appunto i prolungamenti di queste piccole cellule che risolvendosi in più fibrille dessero luogo alla costituzione dell'intreccio (fig. 53, Tav. 9).

L'intreccio ricordava abbastanza quelli da me osservati nelle cicatrici da ferite cerebrali e nelle regioni più superficiali della corteccia del cervello normale adulto; sicchè sorse naturale in me la domanda se io non mi trovassi finalmente in possesso di una dimostrazione fino allora sfuggitami. Le immagini che io aveva sott'occhio potevano dirsi o no la riprova a lungo cercata che anche gli ammassi di nevroglia giudicati composti di fibre indipendenti sono invece in rapporto di continuità con determinate cellule?

Io non so dire se si trattasse di una combinazione felice che veniva a pormi sott'occhio un fatto invano cercato o piuttosto di una particolarità di struttura di un punto qualsiasi di una neoformazione gliomatosa, dalla quale non si poteva trarre un argomento positivo in favore dell'ipotesi che le fibre della nevroglia dipendano sempre da cellule. Mi parve utile in ogni modo accennare al fatto augurandomi che altri con nuovi e migliori preparati possa confermarlo.

Esaminai in seguito le sezioni del nodo più piccolo. In alcune di esse era rimasto pure compresa una piccola porzione di corteccia cerebrale normale; le cellule di nevroglia che vi si osservavano non presentavano alcun carattere patologico all'infuori forse di una maggiore elettività pei colori della parte fibrillare; è appunto da questa picccola porzione che fu ricopiata la mia fig. 19, Tav. 6, essa ricorda assai bene la fig. 7, Tav. 5, disegnata da una sezione di corteccia perfet-

tamente normale. Dalla piccola zona d'aspetto sano si passava insensibilmente in una successiva, dove tra le cellule simili a quelle delle sopracitate figure se ne osservavano altre notevoli per maggiori dimensioni del corpo protoplasmatico, per nuclei più grandi, più regolarmente tondeggianti, meno ricchi di cromatina. Tra questi elementi se ne rilevavano alcuni forniti di due nuclei, or più or meno vicini l'uno all'altro, talvolta situati uno per ciascuna estremità della cellula. Nella fig. 56, Tav. 9, ho disegnato appunto una di tali cellule che per il suo aspetto si sarebbe detto fosse in via di dividersi in due elementi minori. Notevole vi era pure il fatto che parte dei prolungamenti aveva struttura fibrillare e ricordavano quelli delle cellule normali, parte erano alquanto granulosi e privi affatto di fibrille. Sebbene di cellule con simili disposizioni non ne abbia osservate che un numero relativamente assai piccolo, pure mi parve utile richiamarvi l'attenzione perchè esse stavano forse a dimostrare che la *neoproduzione gliale si era originata per via di divisione dagli elementi preesistenti nel tessuto entrati, per una causa assai difficile a determinarsi, in uno stato di attività proliferativa.*

A conferma di tale supposizione sarebbe stato assai utile poter rilevare eventuali processi di cariocinesi; ciò, a dir il vero, a me non accadde mai di osservare ad onta delle numerosissime sezioni attentamente esaminate.

Il non aver potuto osservare mitosi, mi spinse ad accettare, colle dovute riserve, l'ipotesi già sostenuta da altri autori che l'iperplasia degli elementi di nevroglia possa talvolta avvenire per un processo di divisione diretta. Questo modo di vedere trovava appoggio nel particolare aspetto del nucleo di molte cellule senza dubbio neoformate appartenenti alle zone più centrali del focolaio più piccolo.

Quivi si osservano gruppi di numerosissimi elementi forniti talvolta di due nuclei, più spesso *di un grosso nucleo di forma assai irregolare, dal quale sembra distaccarsene un secondo più piccolo, simile ad una gemma o ad un bottone, che rimaneva tuttavia unito al primo per una specie di strozzamento o di picciolo.*

Gli elementi nei quali si notava un tale aspetto del nucleo presentavano inoltre un'irregolarissima disposizione del corpo cellulare, ora allunganto ed ora globoso (fig. 57, Tav. 9) come quello degli elementi da me osservati nelle cicatrici cerebrali, ora continuantesi in uno o due grossi prolungamenti ed ora forniti di numerose ed eleganti propaggini protoplasmatiche. Nei punti dove erano molti elementi di quest'ultima specie mi parve ancora rilevare che spesso le propaggini protoplasmatiche andassero a perdersi in un reticolo assai tenue con maglie più o meno irregolari e che ricordava assai bene immagini consimili da me osservate in midolli spinali normali di feti umani nelle varie epoche del loro sviluppo (fig. 52, Tav. 9, conf. con fig. 28, 32 e 36, Tav. 7).

Tra queste cellule fornite di molli propaggini se ne notavano infine alcune nelle quali il corpo cellulare aveva raggiunto dimensioni non comuni e che presentavano inoltre in modo spiccatissimo quel processo di degenerazione vacuolare da me già osservato sebbene in proporzioni minori anche nelle sezioni del focolaio

più grande prima descritto e in corteccie normali di vecchi. Le fig. 57 e 61, Tav. 9, porgono un esempio abbastanza dimostrativo di tale processo di degenerazione vacuolare che dal corpo della cellule tende ad estendersi anche ai suoi prolungamenti.

Altri esempi bellissimi di tale vacuolizzazione del protoplasma vidi pure nelle cicatrici cerebrali; a me sembra non possano essere interpretati altrimenti che come un vero fenomeno degenerativo, facile a verificarsi in elementi sviluppatisi in condizioni patologiche. Notevole da questo punto di vista è il fatto che, unitamente alla degenerazione vacuolare, si può osservare negli stessi elementi anche una più o meno marcata degenerazione pigmentale.

Oltre le particolarità descritte era, in questo focololaio più piccolo, notevole il fatto dell'assenza pressochè completa di fibre; nè coll'ematossilina di Mallory nè col metodo di Benda ad onta dei ripetuti tentativi non mi fu possibile porne in evidenza; solo in alcune delle molte sezioni osservate si rilevava qua e là, lungo i fili del reticolo di cui sopra ho fatto cenno o in qualche prolungamento cellulare (fig. 58, Tav. 9) il delinearsi di alcune rare e delicate fibrille. Fatto questo che lasciava adito al dubbio che gli elementi i quali costituivano il nodo più piccolo fossero di produzione piuttosto recente e che il processo di differenziazione fibrillare in molti punti della neoformazione o non si fosse iniziata o cominciasse appena a manifestarsi, escludendo che l'assenza delle fibrille dovesse esser riferita ad un errore di tecnica, anche perchè in quelle sezioni ove erano rimasti compresi elementi nevroglici normali le rispettive fibrille erano di tutta evidenza.

Una simile supposizione, oltre rivestire i caratteri di una certa verosimiglianza, aveva nel mio caso una particolare importanza potendosi da essa dedurre: Che gli elementi ipertrofici con evidente struttura fibrillare del focolaio maggiore devono essere considerati come più adulti rispetto a quelli del focolaio minore. Che l'intera neoproduzione doveva essere verosimilmente costituita in origine da cellule munite di soli prolungamenti protoplasmatici.

Lo studio di sezioni del caso di disintegrazione cerebrale favoritomi dal dottor Medea mi permise di confermare molti dei particolari istologici osservati, sia nelle cicatrici cerebrali, sia nella neoproduzione gliale su descritta.

Del così detto processo di disintegrazione cerebrale si sono già occupati direttamente o indirettamente diversi autori; ricorderò Ferrand (49), Duprè e Devoux (*), Grasset (61), Catola (36).

Tralasciando per ora di riassumere in forma storico-critica i risultati delle loro particolari ricerche, molte delle quali non hanno una vera attinenza coll'argomento di questo mio lavoro, dirò in generale che essi sono concordi nell'ammettere che quando per alterazione delle pareti vasali la sostanza cerebrale, privata forse del suo nutrimento, va incontro a processi regressivi, rarefacendosi e

(*) DUPRE' et DEVAUX. *Foyer lacunaires de desintégration cérébrale;* in: Soc. Neurol. 4 juil. 1901.

distruggendosi, nella nevroglia del punto leso si manifestano processi di viva proliferazione consecutivamente ai quali le pareti dei singoli punti di disintegrazione vengono ad essere, in progresso di tempo, interamente occupate dalla nevroglia stessa.

Nelle sezioni da me prese in esame questo fenomeno di proliferazione della nevroglia era in più punti evidentissimo; esso era quasi sempre caratterizzato dalla presenza di un numero vario di cellule di nevroglia in uno stato di maggiore o minore ipertrofia.

I caratteri strutturali di questi elementi non differivano punto però da quelli delle cellule osservate sia nella descritta neoproduzione gliale, sia nelle cicatrici; ragione per la quale io mi esimo dal descriverli onde evitare inutili ripetizioni.

Di tali elementi di nevroglia ipertrofica, con struttura fibrillare più o meno evidente, ne potei osservare ancora numerosissimi esempi in prossimità d'un enorme focolaio di rammollimento alcuni pezzi del quale debbo alla cortesia del dott. E. Pini di Milano ed anche in tutta vicinanza di un focolaio emoraggico del nucleo caudato, reperto causale di un' autopsia. A breve distanza dal punto colpito dall' emorragia si notavano, in quest' ultimo caso, numerosi vasi le cui pareti erano in uno stato di evidente alterazione: attorno ad essi spiccavano cellule di nevroglia ipertrofiche con disposizioni affatto simili alla mia fig. 55, Tav. 9.

Tali reperti sono in armonia con quelli di Alzheimer (2) e Weber (172) e tornano in certa guisa di conferma a quanto ho già esposto circa la neoformazione gliale descritta e circa il processo di guarigione delle ferite sperimentali del cervello.

Le particolarità istopatologiche, ricordate nelle pagini precedenti, si presterebbero forse ad alcune considerazioni d' indole generale riguardanti la struttura e l' origine della nevroglia patologica, senonchè, tenuto conto della relativa scarsezza del materiale sul quale ebbi modo di condurre le mie ricerche, sembrami opportuno per ora l' attenermi ad un giusto riserbo. Solo credo sia bene, in conformità ai miei reperti, far rilevare: Che il glioma descritto da Weigert (175) e nel quale egli cercò inutilmente di porre in evidenza le fibrille, col suo particolare metodo, era con verosimiglianza costituito da elementi nevroglici di recente produzione e nei quali la differenziazione fibrillare non si era ancora iniziata; che gli elementi descritti da Neurath (128) e da Weber (173), nella corteccia cerebrale di un bambino epilettico ed idiota e da loro interpretati come elementi giovani capaci di trasformarsi tanto in cellule nervose quanto in cellule di nevroglia, debbono essere considerati forse come cellule patologiche di nevroglia in uno stato di maggiore o minore ipertrofia assai simili a quelle da me indicate col termine di elementi globosi; che assai dubbia appare la possibilità ammessa dal Bonome (22), in particolari circostanze patologiche (gliomi), di una differenziazione di fibre di nevroglia da una sostanza fondamentale amorfa; che le mie personali osservazioni tornano d' appoggio a quanto affermano Taylor (162) e Lugaro (111) secondo i quali la neoformazione delle fibre sussegue di solito alla neoformazione delle cellule.

IV.

Funzione della nevroglia.

Esposto, come meglio mi fu possibile lo stato attuale di alcune delle principali questioni che si presentano nello studio del problema generale della struttura della nevroglia e descritti i miei modesti reperti, si presenta ora naturale la domanda se si possa al presente affermare qualche cosa di positivo circa la funzione che la nevroglia esercita nel sistema nervoso centrale.

Quando si ripensi all'incertezza degli attuali mezzi d'indagine, alle difficoltà tecniche talora insormontabili di fronte alle quali si son spesso trovati quasi tutti coloro che si proposero di studiare obbiettivamente la fine struttura della nevroglia, quando si rifletta alle scarse conoscenze che noi possediamo circa gl'intimi rapporti che la nevroglia ha colle cellule e colle fibre nervose, ai dubbi che rendono oscuro il problema della sua origine, allo scarso aiuto che ci offre la patologia, è giuocoforza concluderne che noi non siamo in grado di affermare *nulla di sicuro* a proposito dei delicati uffici che la nevroglia compie negli organi nervosi centrali, sia durante il loro sviluppo, sia allo stato adulto, sia quando essi vadano soggetti ai più diversi processi patologici. Anche tale questione quindi non può essere presentemente che discussa da un punto di vista dottrinale, sia esponendo quanto a questo proposito dissero gli altri autori, sia ricercando se, tra le varie dottrine da essi sostenute, non ve ne sia qualcuna che rivesta i caratteri della maggiore verosimiglianza.

Mentre secondo gli antichi autori la nevroglia non rappresenterebbe tra gli elementi nervosi propriamente detti che un semplice tessuto di sostegno, più moderni studiosi tenderebbero ad essegnarle un compito assai più importante. Primo tra essi deve citarsi il Golgi, il quale considerati gl'intimi rapporti che la nevroglia ha coi vasi da un lato, coi prolungamenti protoplasmatici delle cellule nervose dall'altro, espresse l'opinione che essa abbia una funzione nutritiva.

Questa idea del Golgi, la quale come vedremo più innanzi è quella che riveste ancora i caratteri di maggior razionalità di ogni altra, si trova ripresentata nella letteratura sotto i più varii aspetti. Così secondo Gierke (55) la nevroglia ha l'ufficio di guidare la linfa necessaria alle cellule nervose; per Landowsky (103), il quale reputò

che i prolungamenti delle cellule di nevroglia fossero cavi, « la nevroglia rappre- « senta un' impalcatura fondamentale di sostegno e forse di nutrizione ». L' idea di Landowsky, che i prolungamenti cellulari fossero cavi, fu risostenuta in epoca assai più recente da Babés (8) secondo il quale « la nevroglia contiene un sistema « canicolare proprio ».; Babés ritenne ancora che essa possegga qualità secretive; anche Krause (97) ed Aguerre (1) ammettono che compito della nevroglia sia quello di guidare e facilitare la circolazione della linfa negli organi nervosi centrali; per quest' ultimo anzi, il trasporto della linfa avverrebbe per una specie di aspirazione della sostanza gelatinosa centrale. Qui va ricordato ancora Bewan Lewis (109), secondo il quale la nevroglia costituirebbe un vero *Lynf-connectivsystem* e Andriezen (4) che vede in essa un' ottima guida dei succhi linfatici. Quest' autore ha ancora assegnato alla nevroglia perivasale il compito di rinforzare e di proteggere le sottili pareti dei vasi dalle brusche espansioni alle quali vanno soggette durante la vita.

Altri autori assegnarono invece alla nevroglia funzioni diverse dalla nutritiva; così per Marchand (117) la nevroglia potrebbe impedire il passaggio delle tossine, contenute nel sangue, dai vasi negli elementi nervosi. Per Er. Müller (126) la nevroglia è un puro tessuto di sostegno; per Weigert (176) suo compito principale sarebbe quello di riempire gli spazi esistenti tra gli elementi nervosi.

Quest' ipotesi del Weigert, che è essenzialmente basata sui risultati del suo metodo e sul modo di comportarsi della nevroglia di fronte a processi lesivi della sostanza nervosa, contiene forse qualche cosa di vero. Non si può infatti negare che è essenzialmente la nevroglia che riempie, almeno in parte, gli spazi lasciati vuoti dal distrutto parenchima nervoso.

La dottrina del Weigert, di una così detta funzione riempitiva della nevroglia, accettata in parte da Obersteiner (131), fu vivamente impugnata da Ramon y Cajal (29) il quale sostenne invece che alla nevroglia devesi assegnare l' ufficio d' impedire la diffusione della corrente nervosa da alcuni elementi in altri. Questa supposta funzione isolatrice della nevroglia che era già stata accennata da P. Ramon (136), da Cl. Sala (140), dallo stesso Cajal, venne pure accolta in parte da Eurich (46), e fu da Terrazas (163) ristretta ai soli elementi gliali della sostanza grigia.

Qui conviene ricordare che Cajal (28) in un suo lavoro del 1895 aveva espressa inoltre, l' idea che la nevroglia avesse nell' economia del sistema nervoso un importantissimo ufficio attivo, quello cioè di stabilire o sospendere le connessioni tra i differenti neuroni, di produrre dilatazioni locali dei vasi sanguigni; la nevroglia ottempererebbe a questo scopo con contrazioni od espansioni dei prolungamenti cellulari; nel primo caso i contatti tra i vari neuroni sarebbero possibili, nel secondo non lo sarebbero più.

Però Cajal non ha fatto più cenno alcuno di tali ipotesi, che d' altra parte presuppongono alla lor volta come dimostrate altre ipotesi contro le quali stanno molti ed importantissimi dati di fatto.

La dottrina della funzione nutritizia della nevroglia ha trovato recentemente un nuovo sostenitore in H. Held (74). Egli, richiamata l' originaria ipotesi del Golgi, la dottrina di Bewan Lewis circa il suo Linphkonnektivsytem, le ricerche di Wlassak (178), ricordati brevemente i propri reperti sul modo di comportarsi della nevroglia in prossimità degli elementi nervosi, ha ripresentato l' idea che compito della nevroglia sia quello di nutrire gli elementi nervosi mentre contemporaneamente serve loro di sostegno.

La differenza tra la dottrina del Golgi e quella dell' Held sta solo in ciò, che secondo l' Held non sono i prolungamenti dentritici delle cellule nervose le quali provvedono alla nutrizione della rimanente parte delle cellule gangliari ma la nevroglia medesima che coi corpi di tali elementi entra direttamente in rapporto.

Io non posso che associarmi a queste idee dell' Held; esse stanno in armonia coi miei reperti sulle connessioni della nevroglia coi vasi, sui rapporti che essa assume cogli elementi nervosi, sulle alterazioni alle quali essa va incontro quando i vasi stessi ammalano. Non mi sembra troppo ardito il dire quindi, che *allo stato attuale delle nostre conoscenze si può ammettere come più verosimile l' ipotesi che vede nella nevroglia le vie ultime o prime per mezzo delle quali si compie il metabolismo degli organi nervosi centrali.*

CONCLUSIONI

Al termine del presente lavoro mi sembra opportuno aggiunger ancora in forma sintetica le principali conclusioni che si possano trarre dall' insieme delle osservazioni fin qui fatte:

1° Dicesi nevroglia il tessuto di sostegno degli organi nervosi centrali.

2° La nevroglia è costituita da cellule e da fibre.

3° Le cellule hanno un corpo di solito lamellare con numerosi e sottili prolungamenti ramificati, a disposizione varia nelle diverse parti del sistema nervoso.

4° Le fibre sono chimicamente diverse dal protoplasma cellulare in quanto reagiscono in modo diverso ai diversi metodi di colorazione.

5° Le fibre sono intimamente connesse colle cellule e coi loro prolungamenti, sono situate entro lo strato corticale del protoplasma delle cellule e dei prolungamenti; rappresentano una particolare differenziazione del citoplasma.

6° Non si può escludere in modo assoluto che esistano fibre di nevroglia indipendenti dalle cellule.

7° Non vi sono argomenti sufficienti per asserire che la nevroglia abbia una origine esclusivamente epiteliale; al contrario molti fatti lasciano sospettare che alla nevroglia competa invece una doppia origine, ma ne manca per ora la prova sicura.

8° La produzione delle fibre di nevroglia avviene per un processo di graduale differenziazione dei prolungamenti e del corpo protoplasmatico delle cellule.

9° La fine struttura della nevroglia in condizioni patologiche non differisce essenzialmente da quelle della nevroglia normale.

10° Le formazioni patologiche di nevroglia sono costituite pure da cellule e da fibre; traggono probabilmente origine da elementi preesistenti nei tessuti, entrati per cause diverse in uno stato di nuova attività.

11° Il modo di formazione della nevroglia in condizioni patologiche, ricorda nelle sue linee fondamentali il processo dello sviluppo embrionale della nevroglia normale.

12° Alla nevroglia devesi assegnare probabilmente una funzione nutritiva.

Pavia, aprile 1906.

Bibliografia.

(1) Aguerre. *Untersuchungen über die menschliche Neuroglia;* in: Arch. Mikr. Anat. Bd. 56 H. 3, 1900.

(2) Alzheimer. *Ueber perivasculäre Gliose.* Cit. da Weber.

(3) Id. *Histologische studien zur Differenzial Diagnose der progressiven Paralyse;* in: Histol. Histopath. Arb. etc. Bd. I, Jena 1904.

(4) Andriezen. *On a system of fibre-cells surrounding the blood-vessels of the Brain;* in: Internation. Monatschr. Anat. Hist. 1893.

(5) Anglade et Morel. *Sur un nouveau procédé de coloration de la neuroglie;* in: Journ. Neurol. N. 10, 1901.

(6) Arndt. *Studien über die Architektonick der Gross-Hirnrinde;* in: Schultze's Arch. Bd. III, IV, V.

(7) Arnold. *Bemerkungen über den Bau des Hirns.* Zurich 1838.

(8) Babés. *Anatomie pathologique de la névroglie.* Congrès de Paris. Revue neurolog. 1900.

(9) Bartel. *Zur Technik der Gliafärbung;* in: Zeit. Wiss. Mikr. Bd. 21, 1904.

(10) Benda. *Erfahrungen über Neurogliafärbung;* in: Centralbl. Nervenheilk. Psych. 126, 1900.

(11) Beneke. *Ueber einige Resultate einer Modifikation der Weigertschen Fibrinfärbungs Methode;* in: Centralbl. Allg. Path. Bd. 4, 1893.

(12) Bergmann. Cit. da Golgi.

(13) Berkley. *The Neuroglia of the Walls of the middle Ventricle in the adult Dog;* in: Anat. Anzeiger. Bd. IX, 1894.

(14) Berlin. *Beitrag zur Strukturlehre der Grosshirnwindungen.* Erlangen 1858.

(15) Besser. Cit. da Alzheimer.

(16) Bethe. *Das Molybdänverfaren zur Darstellung der Neurofibrillen und Golginetze im Centralnervensystem;* in: Zeit. Mikr. T. XVII, 1, 1900.

(17) Id. *Ueber die Neurofibrillen in den Ganglienzellen von Wirbelthieren und ihre Beziehungen zu den Golginetzen;* in: Arch. Mikr. Anat. Bd. LV, 1900.

(18) Id. *Anatomie und Physiologie des Nervensystems.* Leipzig 1903.

(19) Bidder u. Kupfer. *Utersuchungen über die Textur des Rückenmarks und die Entwickelung seiner Formelemente.* Leipzig 1857. Cit. da Golgi.

(20) Boll. *Die Histologie und die Histogenese der nervösen Centralorgane;* in: Arch. Psych. Nervenkrank. 1873-1874.

(21) Bonne. *Les champs neurogliques endothéliformes chez les mammifères;* in: Revue Neurolog. p. 630, 1898.

(22) Bonome. *Sulla fine struttura ed istogenesi della neuroglia patologica;* in: Arch. Sc. Med. Vol. XXV, 1901.

(23) Brodmann. *Ueber den Nachweis von Astrocyten mittelst der Weigertschen Gliafärbung;* in: Jena. Zeit. Naturw. Bd. 33, 1899.

(24) Burckhardt. *Histologische Untersuchungen am Rückenmark der Tritonen;* in: Arch. Mikr. Anat. Bd. 34.

(25) Cajal. *Sur l'origine et les ramifications des fibres nerveuses de la moelle embryonaire;* in: Anat. Anzeiger. Bd. V, 1890.

(26) Id. *Pequenas Contribuciones al conoscimiento del sistema nervioso.* Trab. del Lab. hist. de la facultat de medicina. Barcelona 1891. Cit. da Van Gehuchten.

(27) Id. *Signification fisiologica de las espansiones nerviosas y protoplasmaticas* etc. Barcellona 1891. Cit. da Van Gehuchten.

(28) Id. *Alcunas conjeturas sobre el mecanismo de la ideacion, associacion y atencion.* Madrid 1895. Cit. da Van Gehuchten.

(29) Id. *Sobre las relaciones de las cellulas nerviosas con las neuroglicas;* in: Riv. Microgr. I, I, 1896.

(30) Id. *Algo sobre la signification fisiologica de la neuroglia* · ibid. I, 1897.

(31) Id. *La red superficial de las cellulas nerviosas centrales;* ibid III, 1898.

(32) Id. *Sobre algunos metodos de coloration de los cilindros-ejes.* Trab. Lab. Invest. Biol. 1 marzo 1904.

(33) Capobianco. *De la partecipation mésodermique dans la genèse de la neuroglie cérébrale;* in: Arch. Ital. Biol. 37, 1901.

(34) Capobianco e Fragnito. *Nuove ricerche sulla genesi ed i rapporti mutui degli elementi nervosi e nevroglici;* in: Ann. Nevrol. N. 2-3, 1898.

(35) Catois. *La neuroglie de l'encéphale chez les poissons;* in: Compt. Rend. Tome 126, N. 7, pag. 433, Paris, 1898.

(36) Catola. *Etude clinique et anatomo-patologique sur les lacune de désintegration cérébrale;* in: Revue Médec. 24, 1904.

(37) Clarke. Philos. Trans. 1859.

(38) Colella. *Sulla istogenesi della nevroglia nel midollo spinale;* in: Archiv. Sc. Med. 1896.

(39) Da Fano. *Su alcune modificazioni ai metodi per lo studio della nevroglia;* in: Boll. Soc. Med. Pavia 1905.

(40) Deiters. *Untersuchungen über Hirn und Rückenmark des Menschen und der Saügethiere.* Braunschweig 1865.

(41) De Souza. *De la pyridine en histologie;* in: Comp. Rend. Tome IV, N. 35.

(42) Dimitrova. *Recherches sur la structure de la glande Pineale;* in: Le Névraxe. II, 1901.

(43) Donaggio. Riv. Sperim. Freniatria, 1899.

(44) Id. *Azione della piridina sul tessuto nervoso;* in: Ann. Nevrol., Anno 22, Fascicolo I-II, 1904.

(45) Elminger. *Neurogliabefunde in 30 Gehirnen von Geisteskranken;* in. Arch. Psych. Nervenkr. Bd. 35. 1902.

(46) Eurich. *Studies on the Neuroglia.* Brain p. 114, 1897.

(47) Eurich. *Contribution to the comparative anatomy of the Neuroglia;* in: Journ. Anat. Phys. 1898.

(48) Flexner. *Nevroglia and gliomatosis;* in: Journ. Nerv. Mental Diseases, Vol. XXV, 1899.

(49) Ferrand. *Essai sur l' Hémiplegie des veillards. Les lacunes de désintégration cérébrale.* Thèse de Paris, 1902.

(50) Flint. *A new Melhod for lhe Demostration of the Framwork of Organs;* in: The John Hopkins Hospital Bull. XII, 1902.

(51) Frommann. *Untersuchungen über die normale und palhologische Anatomie des Rückenmarks.* Jena 1864-1867. Cit. da Golgi.

(52) Gehuchten (Van). *La structure des centres nerveux. La moelle épinière et le cervelet;* in: La Cellule 1891.

(53) Id. *Anatomie du sistème nerveux de l' homme.* Louvain 1900.

(54) Gerlach. *Ueber die Kreuzungsverhältnisse im centralen Verlaufe des N. Hipoglossus;* Cit. da Golgi.

(55) Gierke. *Die Stützsubslanz des Nervensystems;* in: Arch. Mikr. Anat. Bd. 25 e 26, 1885-86.

(56) Giese. *Ueber die Entwikelung der Neuroglia im Rückenmarke des Menschen;* in: Neurol. Centralbl. S. 139, 1898.

(57) Gieson (Van). New York med. Journ. 1889. Cit. dall' Eucykl. Mikr. Teck.

(58) Golgi. *Sulla sostanza connettivale del cervello.* Opera Omnia, Vol. I, pag. 2.

(59) Id. *Contribuzione alla fine analomia degli organi centrali del sistema nervoso;* ibid, Vol I, pag. 5.

(60) Id. *Sulla fina anatomia degli organi centrali del sistema nervoso. Tessuto interstiziale;* ibid, Vol. II, pag. 435.

(61) Id. *Intorno all' origine del quarto nervo cerebrale* etc.; ibid, Vol. II, pag. 621.

(62) Id. *Intorno alla struttura delle cellule nervose;* ibid, Vol. II, pag. 643.

(63) Goodall. Cit. dall' Encykl. Mikr. Teck., ibid.

(64) Götte. *Die Entwikelunggeschichte der Unke.* Leipzig 1875.

(65) Grasset. *La cérébro-sclérose humaine progressive d' origine artérielle;* in: La semaine médicale, N. 42, 1904.

(66) Greppin. *Ueber die Neuroglia der mensch. Hirnrinde;* in: Anat. Anzeiger 1894.

(67) Guizé. *Du dévelopement de la neuroglie dans la moelle humaine;* in: Revue Neur. 1897, pag. 457.

(68) Hatai S. *On the origin of neuroglia tissue from the mesoblast;* in: Journ. Comp. Neurolog., Vol. XII, N. 4, 1902.

(69) Hardesty. *The Neuroglia of the Spinal Cord of lhe Elephant with some Preliminary Observalions upon the Developement of Neuroglia Fibers;* in: Amer. Journ. Anat., Vol. II, 1902.

(70) Id. *On the developement and nature of the Neuroglia;* ibid, III, 1904.

(71) Held. *Abhandlung über Nervenzellenstrukturen;* in: Arch. Anat. 1897; Suppl. S. 275.

(72) Id. *Ueber den Bau der grauen und weissen Substanz;* in: Arch. Anat. Phys. 1902.

(73) Id. *Ueber den Bau der Neuroglia.* Abh. Sächs Ges. Wiss., N. IV, Leipzig 1903.

(74) Henle. *Berichl über die Fortschritte der Anatomie und Physiologie.* 1857-1870. Cit. da Golgi.

(75) Henle u. Merkel. *Ueber die sogenante Bindesubstanz der Centralorgane des Nervensystems;* in: Zeit. Ration. Med., Vol. 34, 1, 1868.

(76) Henle. Allg. Anat., pag. 674.

(77) Hensen. Zeitsch. Anat. Entw., Vol. I, 1876. Cit. da Golgi.

(78) Hess. Cit. da Golgi.

(79) Heymans u. Van Sricht. *Sur le sistème nerveux de l' Amphioxus* etc.; in: Mémoires couronnés et Mémoires des savants étrangers publ. par l' Acad. Royale Belg. T. 56, 1898, pag. 56-59.

(80) Hiss. *Ueber ein perivasculäres Kanalsystem in den nervösen Centralorgane.* Leipzig 1865. Cit. da Held.

(81) Id. *Ueber Auftreten der weissen Substanz und der Wurzelfasern am Rückenmark menschlicher Embrionen;* in: Arch. Anat. 1883.

(82) Id. *Zur Geschichte des menschlichen Rückenmarkes und des Nervenwurzelln;* in: Abh. Sächs Ges. Wiss. 1886. Cit. da Held.

(83) Id. *Die Entwikelung der ersten Nervenbahnen beim menschlichen Embrio;* in: Arch. Anat. 1887.

(84) Id. *Die Neuroblasten und deren Entstehung im embrionalen Mark;* ibid 1889.

(85) Id. *Ueber Zellen und Syncitienbildung. Studien am Salamanderkeim;* in: Abh. Sächs Gesells. Wiss. 1898. Cit. da Hardesty.

(86) Id. *Das Princip der organbildenen Keimbezierke und die Verwandtschaften der Gewebe;* in: Arch. Anat. 1901.

(87) Huber. *Studies on the neuroglia;* in: Amer. Journ. Anat., Vol. I, 1901.

(88) Id. *The Neuroglia of the optic nerve and retina of certain vertebrates.* ibid, pag. 519, 1902.

(89) Jacubowitsch. *Mitteilungen über die feinere Struktur des Gehirns und Rückermarks.* Breslau 1857. Compt. Rend. 1858. Cit. da Golgi.

(90) Jamagiwa. *Eine neue Färbung der Neuroglia;* in: Virchow's Arch. 160, 1900.

(91) Jastrowitz. *Studien über die Encephalitis und Mielitis der ersten Kindersalters;* in: Arch. Psych. Bd. III, 1871.

(92) Jmhof. *Anatomie und Entwicklunggeschichte des Lumbalmarkes bei den Vögeln;* in: Arch. Mikr. Anat. Bd. 65, pag. 498, 1905.

(93) Keuffel. Reil's Arch. Vol. X, Halle 1811. Cit. da Golgi.

(94) Kölliker. *Handbuch der Gewebelehere.* Leipzig, Ed. 4, 1862, Ed. 5, 1867.

(95) Id. *Zur feinernen Anatomie des centralen Nervensystems.* Zweiter Beitrag; in: Zeit. Wiss. Zool. 1890.

(96) Id. *Handbuch der Gewebelehre.* Pag. 148. 1897.

(97) Krause. *Untersuchungen über die Neuroglia des Affen;* in: Abh. Akad. Wiss. Berlin 1899.

(98) Kultschizky. *Eine neue Färbungsmethode der Neuroglia;* in: Anat. Anzeiger VIII, pag. 357, 1893.

(99) Kure. *Ueber die Beziehungen der Glia zu den Gefässen;* in: Neurologia I ref. Neurol. Centralbl. Pag. 1017, 1902.

(100) Labrazés et Letessier. *Procédé de coloration de la neuroglie;* in: Arch. Génér. Med. N. 51, 1905.

(101) Lachi. *Contributo all' istogenesi della nevroglia del midollo spinale del pollo;* in: Atti Soc. Toscana Sc. Nat., Pisa 1891.

(102) Lahousse. *La cellule nerveuse et la neuroglie;* in: Anat. Anzeiger 1886.

(103) Landowsky. *Vom Aufbau des Rückenmarks;* in: Arch. Mikr. Anat. XXXVIII, 1891.

(104) Leydig. *Lehrbuch der Histologie* Fkf., pag. 890. Cit. da Golgi.

(105) Lenhosseck. *Beiträge zur Eröterung der histologischen Verhältnisse des centralen nervensystems.* 1858. Cit. da Golgi.

(106) Id. *Zur ersten Entstehung der Nervenzellen und Nervenfasern bei dem Vogelembryo;* in: Mitth. Anat. Instit. Wesalianum Basel 1890.

(107) Id. *Zur Kenntniss der Neuroglia des Menschlichen Rückenmarkes;* in: Verh. Anat. Ges. 1891.

(108) Id. *Die feinere Bau das Nervensystems im lichte neuester Forschungen;* in: Forschr. Med. 1892.

(109) Lewis Bewan. *A Text book of Mental Diseases.* 1889. Cit. da Robertson e da Held.

(110) Lugaro. *Sulla struttura del nucleo dentato del cervelletto nell' uomo;* in: Monitore Z. Ital. 1895. Cit. da Golgi.

(111) Id. *Allgemeine pathologiche Anatomie der Neuroglia.* Handbuch der Path. Anat. der Nervensystems Part. I, Berlin 1903.

(112) Magini. *Nevroglia e cellule nervose cerebrali nei feti.* Estratto dagli atti del XII Congresso medico. Pavia 1887.

(113) Id. *Ulteriori ricerche istologiche sul cervello fetale;* in: Rend. Accad. Lincei, Volume IV, F. 12, 1888.

(114) Id. *Ricerche istologiche sui prolungamenti delle cellule epiteliali dell' ependima.* Roma 1889-1890.

(115) Mall. *On the development of the Connective Tissue from the Connective Tissue Syncytium;* in: Amer. Journ. Anat., Vol. I, 1902.

(116) Mallory. *Ueber gewisse eigenthümliche Färbereaction der Neuroglia;* in: Centralbl. Path. Bd. VI, S. 753, 1893. Journ. Exp. Med. 11, 1897.

(117) Marchand. *Rapports des fibrilles névroglique avec le parois des vaisseaux;* in: Bull. Soc. Anat. Paris. Année 75, Sér. 6, pag. 866, 1899.

(118) Marchand. *Les lésions névrogliques dans la paralyse générale;* in: Revue Neurol. 1902. Pag. 747.

(119) Marinesco. *Du role de la névroglie dans l' évolution des inflammations et des tumeurs;* ibid, agosto 1900.

(120) Martin. *Contribution à l' étude de la structure interne de la moelle épinière chez le poulet et chez la truite;* in: La Cellule XI, 1895.

(121) Martinotti. *Beitrag zum Studium der Hirnrinde und des Zentralursprungs der Nerven;* in: Intern. Monatschr. Anat. Phys. VII, 1890.

(122) Id. *Su alcune particolarità delle cellule nervose del midollo spinale messe in evidenza colla reazione nera del Golgi;* in: Giorn. Accad. Med. Torino 1897.

(123) Id. *Sur la résistence du revêtement peripherique de la cellule nerveuse á la macération;* in· Verh. Anat. Ges. Pavia 1900.

(124) Mauthner. *Ueber die sogennanten Bindegewebskörperschen des centralen Nervesystems;* in: Sitz. Ber. Akad. Wien, Bd. 43, 1861.

(125) Maximow. *Experimentelle Untersuchungen über Entzüudliche Neubildung von Bindegewebe;* in: Ziegler' s Beiträge Suppl. Bd. 1902.

(126) Müller Er. *Studien über Neuroglia;* in: Arch. Mickr. Anat. LV, 1899.

(127) Nansen. *The structure and combination of the histological elements of the central nervous system;* in: Bergens Museums Bergen 1886.

(128) Neurath. *Beitrag zur postinfektiösen Hemiplegie im kinderalter und zur pathologischen Anatomie des kindlichen Zentralnervensystem. Neurogliosis gangliocellularis diffusa;* in: Arb. Inst. Anat. Phys. Zentralnevensystems. Jahrb f. Psych. H. 1, 1899.

(129) Nissl. *Histopathologie der paralitischen Rindenerkrankung;* Hist. u. Hist Path. Arb. über die Grosshirrinde Bd. 1, Jena 1904.

(130) Obersteiner. *Ueber einige Lymphräume im Gehirne;* in: Sitz. Ber. Akad. Wiss. Wien Bd. 61.

(131) Id. *Zur Histologie der Gliazellen in der Molecularschichte der Grosshirnrinde;* in: Arb. Inst. Anat. Phys. Centraln. Wien H. 7, 1900.

(132) Paladino. *Dei limiti precisi fra il nevroglio e gli elementi nervosi del midollo spinale.* 1893.

(133) Pelizzi. *Sulla struttura delle grandulazioni ependimali;* in: Rivista Sper. Freniat. 1896.

(134) PETRONE. *Sulla struttura della nevroglia dei centri nervosi cerebro-spinali;* in: Gazz. Osp. Genova 1888.

(135) POLLACK. *Einige Bemerkungen über die Neuroglia und Neurogliafärbung;* in: Arch. Mikr. Anat. XLVIII, 1896.

(136) RAMON. *Investigaciones de histologia comparada sobre los centros opticos de los vertebrados.* Tesis del doctorado. 1890. Cit. da Van Gehuchten.

(137) RANVIER. *De la névroglie;* in: Comp. Rend., 5 giugno 1882.

(138) REINKE. *Beiträge zur Histologie des Menschen. Zweite Folge. Ueber die neuroglia in der weissen Substanz des Rückenmarks von erwachsenen Menschen;* in: Arch. Mikr. Anat. Bd. 50, 1897.

(139) RENAUT. *Recherches sur les centres nerveux amyéliniques;* in: Arch. Phys. Bd. XIV, 1882.

(140) ID. *Insertion sous forme de revêtement épithéliale continu des pieds des fibres neurogliques sur la limitante marginale d' un nevraxe adulte;* in: Compt. Rend. 1898.

(141) RETZIUS. *Zur Kenntniss des Nervensystems von Myxine Glutinosa;* in: Biol. Unters. 7, II, 1892.

(142) ID. *Zur Kenntniss Ependymzellen der centralorgane;* in: Verh. Biol. Ver., Stockolm 1890-91.

(143) ROBERTSON. *Note on Weigerts theory regarding the structure of the Neuroglia;* in: Journ. Mental Sc. 1897.

(144) ID. *Pathology of Mental Diseases.* Edimburgo 1900.

(145) ROTH. *Zur Frage von der Bindesubstanz in der Grosshirnrinde;* in; Arch. Path. Anat. Phys. 46, 1869.

(146) RUBASHKIN. *Studien über Neuroglia;* in: Arch. Mikr. Anat. 64, 1904.

(147) SALA L. *Ricerche sulla struttura del nervo ottico;* in. Arch. Sc. Med. XI, N. 6.

(148) SALA Y PONS. *La nevroglia de los vertebratos.* Madrid 1894. Cit. da Weigert.

(149) SCHAFFER. *Beiträge zur Kenntniss des Stützgerüstes im menschlichen Rückenmarke;* in: Arch. Mikr. Anat. 1894.

(150) SCHULTZE. *Observationes de retinae structura penitiori.* Bonn 1859. Cit. da Golgi.

(151) ID. 1863. Cit. da Golgi.

(152) SCHWALBE. *Lehrbuch der Neurologie.* Erlangen 1881.

(153) SEMI-MEYER. Arch. Mikr. Anat. 54, 1899.

(154) SPULER. *Beiträge zur Histologie und Histogenese des Binde und Stützsubstanz;* in: Anat. Hefte VII, 1897. Cit. da Hardesty.

(155) STADERINI. *Contributo allo studio del tessuto interstiziale di alcuni nervi craniensi dell' uomo;* in: Monitore Z. Ital., Anno I, 1890.

(156) STEWART. Neurol. Centralbl. 1899, pag. 1086.

(157) STIEDA. Zeitschr. Wissensch. Zool. Vol. 18-19. Cit. da Golgi.

(158) STORCH. *Ueber die pathologisch-anatomischen Vorgänge am Stützgerüst des Zentralennervensystems;* in: Virchow's Arch. 157, 1899.

(159) STRÖBE. *Ueber structur pathologiche Neurogliawucherungen;* in: Centralbl. Allg. Path. 1896, S. 864.

(160) STUDNICKA. *Untersuchungen über den Bau des Ependyms der nervösen Centralorgane;* in: Anat. Hefte Bd. 15, 1900.

(161) ID. *Die Analogien der Protoplasma-Faserungen der Epithel, und Chordazeblen mit Bindegewebfasern.* Brünn 1902.

(162) TAYLOR. *Contribuction to the Study of Human Neuroglia;* in: Journ. Esp. Med. 11, 1897.

(163) TERRAZAS. *Notas sopra la Nevroglia del Cerebelo.* Riv. trim. 1897.

(164) TOMAS and HAMILTON ALICE. *A Case of Neuroglioma of the Brain.* Journ. of Exper. Med. 1897.

(165) Uffelmann. Zeitschr. f. die rationelle med. 1862. Cit. da Golgi.

(166) Valenti. *Contributo all' istogenesi della cellula nervosa e della nevroglia;* in: Atti Soc. Toscana Sc. N., Pisa, Vol. 12, 1891.

(167) Vignal. *Sur le développement des éléments de la moëlle des mammifères;* in: Arch. Phys. 1884.

(168) Id. *Recherches sur le développement des éléments du cerveau et du cervelet.* ibid 1886.

(169) Virchow. *Ueber eine im Gehirn und Rückenmark gefundene Substanz mit der chemischen Reaktion der Cellulose;* in: Arch. Path. Anat. Bd. 6, pag. 138.

(170) Id. *Gesammelte Abhandlungen.* Frankfurt 1856. Cit. da Golgi.

(171) Walther. *Eine neue Methode der Untersuchung des Centralen Nervensystem;* in: Centralbl. Med. Wiss. N. 29, 18C8.

(172) Weber. *Veränderungen an den Gefässen bei miliaren Hirnblutungen;* in: Arch. Psych. 35, 1902.

(173) Id. *Ueber das vorkommen von sog Monstergliazellen im Gehirn;* in: Allg. Zeitsch. Psych. Bd. 58, S. 750. Cit. da Weber (174).

(174) Id. *Der Heutige stand der Neurogliafrage;* in: Centralbl. Allg. Path. Bd. XIV, 1903.

(175) Weigert. *Zur pathologischen Histologie des Neurogliafasergerüst.* Ibid 1890.

(176) Id. *Beiträge zur Kenntniss der normalen menschlichen Neuroglia;* in: Festschr. Frankfurt 1895.

(177) Whitwell. *On the structur of the neuroglia;* in: Brit. Med. Journ. 1898, pag. 681.

(178) Wlassak. *Die Herkunft des Myelins;* in: Arch. Entwiklungs 1895. Cit. da Held.

SPIEGAZIONE DELLE TAVOLE 5, 6, 7, 8 e 9.

Tav. 5.

Fig. 1. Elementi dell'Ependima. Midollo spinale di coniglio. - Fiss. nitrato piridina. Col. Ematoss. Mallory. Obb. 1/15 imm. omog. Koritska oc. 4 comp.

Fig. 2. Disposizione delle fibre di nevroglia nel midollo spinale del cavallo. - Fiss. Col. c. s. Obb. 1/15 imm. omog. K. Oc. 6 comp.

Fig. 3. Cellula di nevroglia del midollo spinale di bue. - Fiss. Col. Ingr. c. s.

Fig. 4. Disposizione delle cellule di nevroglia in serie. Sostanza grigia del midollo spinale; bambino di 8 mesi. - Fiss. Col. Ingr. c. s.

Fig. 5. Due cellule di nevroglia della sostanza grigia. Midollo spinale di bambino di 8 mesi. - Fiss. nitr. pir. Ingr. c. s.

Fig. 6. Cellule di nevroglia dell'ottico del coniglio. - Fiss. Misc. osmio-piridinica. Col. Em. Ferrica Bordeaux. Ingr. c. s.

Fig. 7. Cellula di nevroglia della corteccia cerebrale umana. - Fiss. Col. Ingr. c. s.

Fig. 8. Cellula di nevroglia della corteccia cerebrale con degenerazione vacuolare. - Fiss. nitr. pir. Col. Em. Mallory. Ingr. c. s.

Fig. 9. Cellula di nevroglia con prolungamenti che giunti alla periferia del midollo assumono decorso circolare. Midollo spinale di vecchia. - Fiss. Col. Ingr. c. s.

Fig. 10. Cellule di nevroglia con corpo cellulare periferico. Midollo spinale di feto umano a termine. - Fiss. Col. Ingr. c. s.

Fig. 11. Cellula di nevroglia fornita di un prolungamento il quale prende parte alla costituzione dello strato superficiale di fibre della corteccia cerebrale. Cort. cereb. di adulto. - Fiss. Col. Ingr. c. s.

Fig. 12. Disposizione consimile a quella rappresentata dalla figura 10 nella corteccia cerebrale. Cort. cereb. di epilettico. - Fiss. Col. Ing. c. s.

Fig. 13. Piccola cellula di nevroglia della sostanza grigia cerebrale. Cort. cereb. di vecchio. - Fiss. Col. Ingr. c. s.

Tav. 6.

Fig. 14. Grande cellula di nevroglia del bulbo del bue. - Fiss. Misc. osmio-piridinica. Col. Met. Benda. Obb. 1/15 imm. omog. K. Oc. 6 comp.

Fig. 15. Cellula di nevroglia del bulbo del bue. Disposizione corticale delle fibrille. - Fiss. Col. Ingr. c. s.

Fig. 16. Id. id. Fiss. Col. c. s. Obb. 1/15 imm. omog. K. Oc. 4 comp.

Fig. 17. Grande cellula di nevroglia dell' ottico del bue. - Fiss. Misc. osmio-piridinica. Col. Met. Benda. Obb. 1/15 imm. omog. K. Oc. 8 comp.

Fig. 18. Cellula di nevroglia dell'ottico del cavallo. - Fiss. nitrato argento. Col. metodo Benda. Ingr. Obb. 1/15 imm. omog. K. Oc. 6 comp.

Fig. 19. Cellule di nevroglia dello strato cerebrale superficiale. - Fiss. Col. Ingr. c. s.

Fig. 20. Piedi d'impianto sulla meninge spinale. Differenziazione iniziale delle fibre di nevroglia. Midollo spinale di gattino neonato. - Fiss. Col. c. s. Obb. 1/15 imm. omog. K. Oc. 8 comp.

Fig. 21. Grande piede d'impianto di una cellula di nevroglia su di un vaso. Sostanza bianca della corteccia cerebrale del cane. - Fiss, Col. c. s. Obb. 1/15 imm. omog. K. Oc. 6 comp.

Fig. 22. Inserzione di tre cellule di nevroglia su di un vaso. Dallo stesso pezzo. - Fiss. Col. c. s. Obb. 1/15 imm. omog. K. Oc 4 comp.

Fig. 23. Piccoli piedi d'impianto su di un vaso. Dallo stesso pezzo. - Fiss. Col. Ingr. c. s.

Fig. 24. Cellula di nevroglia inserita alla meninge spinale pel suo corpo. Midollo spinale di gattino neonato. - Fiss. Col. c. s. Obb. 1/15 imm. omog. K. Oc. 4 comp.

Fig. 25. Inserzione di una cellula di nevroglia su di un vaso pel suo corpo. Dal midollo spinale di un feto umano di 5 mesi. - Fiss. Col. c. s. Obb. 1/15 imm. omog. K. Oc. 6 comp.

Tav. 7.

Fig. 26-27. Cellule di nevroglia addossate a cellule nervose. Cort. cerebr. umana. - Fiss. nitr. pirid. Col. Em. Mallory. Obb. 1/15 imm. omog. K. Oc. 8 comp.

Fig. 28. Apparente reticolo costituito dai prolungamenti delle cellule di nevroglia. Da una sezione longitudinale di midollo spinale di feto umano a termine. - Fiss. nitr. pir. Col. Em. Mallory-eosina. Differenziazione debole. Obb. 1/15 imm. omog. K. Oc. 6 comp.

Fig. 29. Disposizione simile a quella rappresentata nella figura precedente; maggior evidenza delle fibrille per prolungata permanenza in colore delle sezioni. Dallo stesso pezzo. - Met. e Ingr. c. s.

Fig. 30. Rapporto dell'apparente reticolo colle fibre nervose. Dallo stesso pezzo. - Met. e Ingr. c.s.

Fig. 31. Id. id. Da una sezione obliqua del midollo spinale di un cane di pochi mesi. - Met. e Ingr. c. s.

Fig. 32. Rapporto dell'apparente reticolo nevroglico colle cellule nervose. Disposizione del reticolo nella sostanza grigia. Da una sezione trasv. del mid. spin. di un feto umano al quarto mese. - Fiss. formalina-nitr. pir. Col. Em. Mallory. Obb. 2. mm. ap. Zeis. Oc. 8 comp.

Fig. 33. Id. id. Da una sezione longitudinale del midollo spinale di un bambino di 3 mesi. - Fiss. Col. Ingr. c. s.

Fig. 34. Apparente reticolo nevroglico. Cellule di nevroglia I tipo. Da una sezione trasversa del midollo spinale di un embrione di bue lungo cm. 7 ½. - Fiss. Col. c. s. Obb. 1/15 imm. omog. K. Oc. 6 comp.

Fig. 35. Cellule di nevroglia con prolungamenti che s'inseriscono sulla meninge. Midollo spinale di un feto umano a termine. Fiss. Col. Ingr. c. s.

Fig. 36. Apparente reticolo nevroglico con due cellule unite da un grosso ponte protoplasmatico. Da una sezione trasversa del midollo spinale di un feto umano al quarto mese. - Fiss. Col. c. s. Obb. 2 mm. Ap. Zeis. Oc. 8 comp.

Fig. 37. Apparente reticolo nevroglico. Cellule di nevroglia di I e II tipo. Midollo spinale di feto di bue lungo cm. 18. - Fiss. Col. c. s. Obb. 1/15 imm. omog. K. Oc. 6 comp.

Fig. 38. Disposizione della nevroglia nel midollo spinale del topo. Due tipi di cellule. *a*, Cel-

lule inserite alla meninge pel loro corpo; *b c*, Piedi d'impianto; *d*, Piccola cellula con due prolungamenti, uno dei quali s'inserisce alla meninge, l'altro si prolunga nell'interno del midollo. - Fiss. Nitr. pirid. Col. Em. Mallory. Obb. 6 Oc. 3.

Tav. 8.

Fig. 39. Cellule di nevroglia addossate ad un vaso con prolungamenti che ne seguono l'andamento. Da una neoformazione gliale Fiss. form. nitr. pirid. Col. Em. Mallory. Obb. 1/15 imm. omog. K. Oc. 6 comp.

Fig. 40. Terminazioni a fiocco dei prolungamenti delle cellule di nevroglia sui vasi. Dallo stesso pezzo. Met. ed Ingr. c. s.

Fig. 41. Grande piede d'impianto di una cellula nevroglia su di un vaso. Dallo stesso pezzo. Obb. 1/15 imm. omog. K. Oc. 8 comp.

Fig. 42. Cellula di nevroglia della sostanza grigia del midollo spinale di un feto umano a termine con un prolungamento inserito su di un vaso. Met. ed Ingr. c. s.

Fig. 43. Particolare evidenza della supposta Membrana limitans. Midollo spinale d'embrione di topo di 15 mm. Fiss. Erwich. Col. Carminio. Ing. c. s.

Fig. 44. Cellule del I tipo. Differenziazione iniziale delle fibre. Dal midollo spinale di un feto umano di quattro mesi. - Fiss. form. nitr. pirid. Col. Em. Mallory. Obb. 2 mm. Ap. Zeis. Oc. 6 comp.

Fig. 45. Inizio della differenziazione fibrillare nei prolungamenti delle cellule del II tipo. Dal midollo spinale di un feto umano di cinque mesi. - Met. ed Ingr. c. s.

Fig. 46. Cellule di I e II tipo. Dagli stessi pezzi. - Met. ed Ingr. c. s.

Fig. 47. Cellule del II tipo. Dagli stessi pezzi. - Med. ed Ingr. c. s.

Tav. 9.

Fig. 48. Inizio della differenziazione fibrillare nel midollo spinale del pulcino a termine. - Fiss. Misc. osmio-piridinica. Col. met. Benda. Obb. 1/15 imm. omog. K. Oc. 8 comp.

Fig. 49. Grande cellula di nevroglia a struttura finamente fibrillare. Da una cicatrice cerebrale, 50 giorni dopo la lesione. - Fiss. Alcool Col. Em. Mallory. Obb. 2 mm. Ap. Zeis. Oc. 6 comp.

Fig. 50. Id. id. Met. ed Ingr. c. s.

Fig. 51. Cellule di nevroglia ipertrofiche a struttura fibrillare. Da una neoformazione gliale. - Fiss. Form. nitr. pirid. Col. Em. Mallory. Obb. 1/15 imm. omog. K. Oc. 6 comp.

Fig. 52. Apparente reticolo costituito dei prolungamenti delle cellule di nevroglia. Deposito di pigmento nelle stesse cellule. - Materiale c. s. Fiss. form. Misc. osmio-pirid. Col. met. Benda. Obb. 2 mm. Ap. Zeis. Oc. 4 comp.

Fig. 53. Cellule di nevroglia i cui prolungamenti danno luogo ad un fittissimo intreccio. Dallo stesso pezzo. - Fiss. Col. c. s. Obb. 1/15 K. imm. omog. Oc. 8 comp.

Fig. 54. Cellula di nevroglia con degenerazione vacuolare e differenziazione fibrillare. Materiale e Met. c. s. Obb. 1/15 imm. omog. K. Oc. 4 comp.

Fig. 55. Cellule di nevroglia ipertrofiche in prossimità di un vaso alterato. Fiss. nitr. pirid. Col. Em. Mallory. Obb. 6 Oc. 3.

Fig. 56. Cellula di nevroglia in apparente divisione diretta. Da una neoformazione gliale. - Fiss. Form. Misc. osmio-pirid. Col. met. Benda. Obb. 1/15 imm. omog. K. Oc. 6 comp.

Fig. 57. Cellule di nevroglia senza differenziazione fibrillare. - Materiale Met. Ingr. c. s.

Fig. 58. Inizio della differenziazione fibrillare in cellule di nevroglia neoformate. Materiale Met. Ingr. c. s.

Fig. 59. Cellula di nevroglia a struttura finamente fibrillare. Da un focolaio infiammatorio sperimentale. Cervello di gatto. - Fiss. Zenker. Col. Em. Mallory. Obb. 1/15 imm. omog. K. Oc. 6 comp.

Fig. 60. Differenziazione iniziale delle fibre in elementi globosi neoformati. Da una cicatrice cerebrale di coniglio 45 giorni dopo la lesione. - Fiss. Alcool Col. Em. Mallory. Ingr. c. s.

Fig. 61. Grande cellula di nevroglia con degenerazione vacuolare e pigmentale. Da una neoformazione gliale. Fiss. form. Misc. osmio-pirid. Col. met. Benda. Ing. c. s.

Le presenti figure furono disegnate tutte coll' aiuto della camera chiara Abbe-Zeis. Foglio all' altezza del preparato.

Ricerche fatte nel Laboratorio di Anatomia normale della R. Università di Roma ed in altri Laboratori biologici, Vol. XII fasc. 2-3 — 1906.
Estratto

WELLCOME LIBRARY INSTITUTE

Fig. 1

Fig. 2

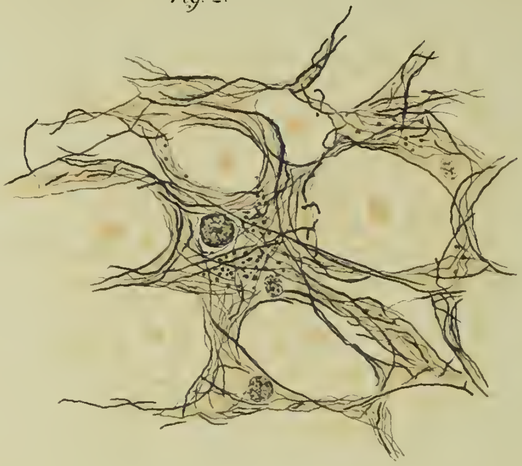


Fig. 3

Fig. 4

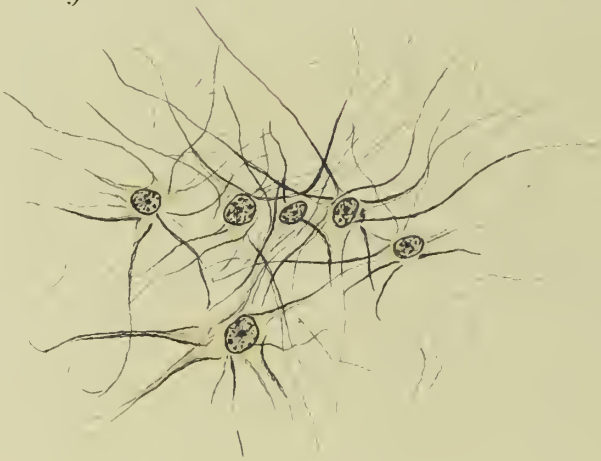


Fig. 5

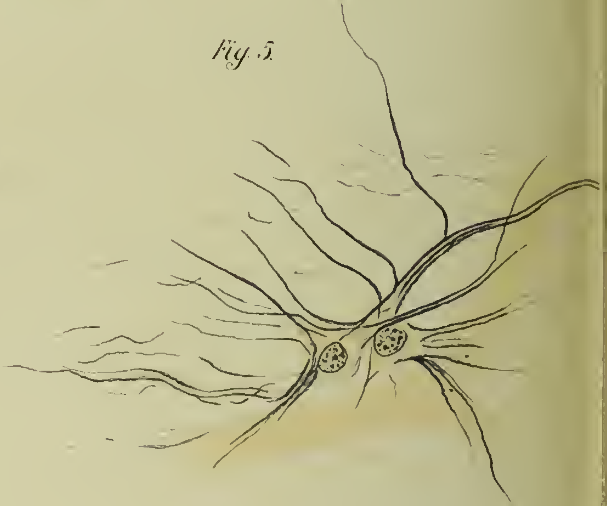
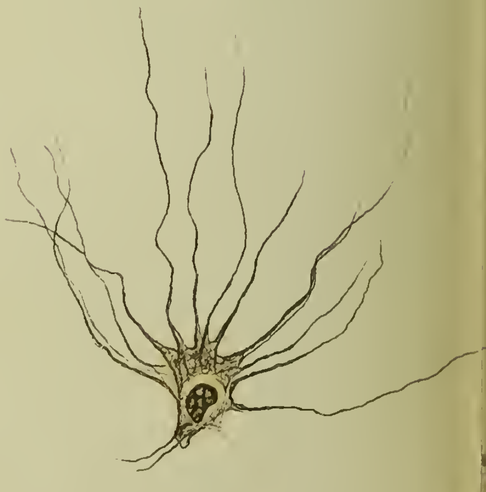


Fig. 6

Fig. 7



Da-Fano dis.

Fig. 8.

Fig. 9.

Fig. 10.

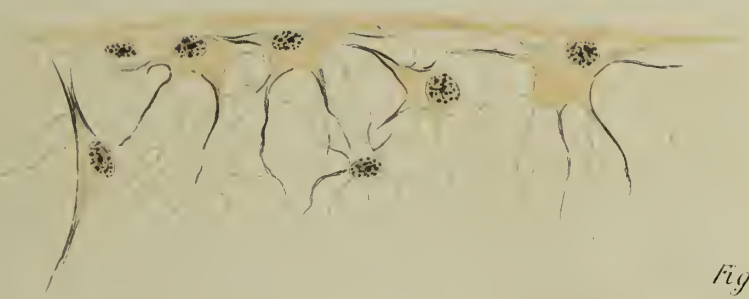


Fig. 11.

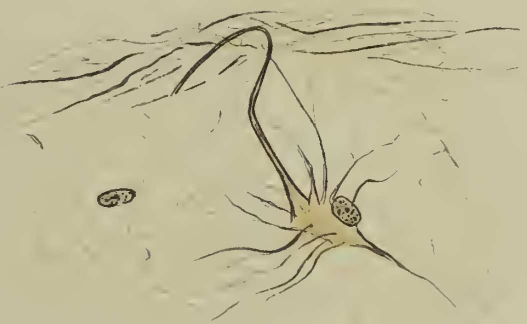


Fig. 13.

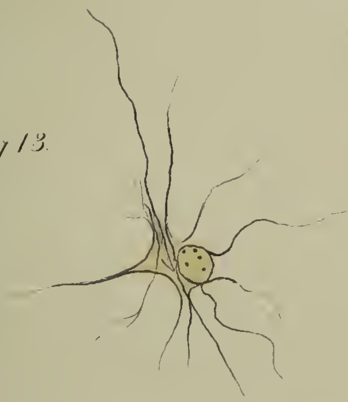


Fig. 12

Lit. Tacchinardi e Ferrari - Pavia

Fig. 14.

Fig. 17.

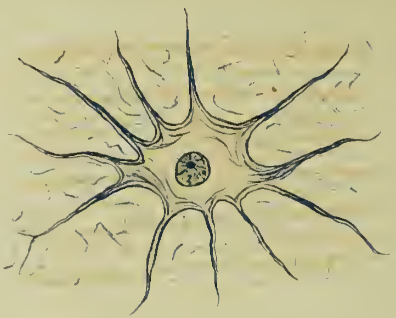


Fig. 18.

Fig. 15.

Fig. 19.

Fig. 16.

Da-Fano dis.

Fig. 20.

Fig. 21

Fig. 22.

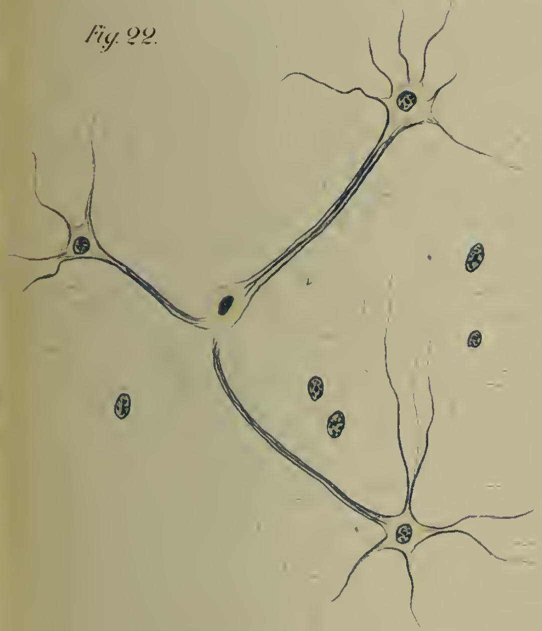


Fig. 23.

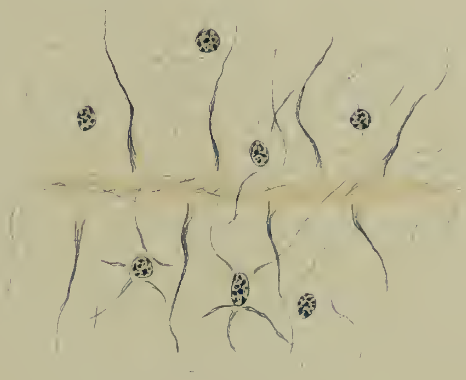


Fig. 25.

Fig. 24.

Lit. Tacchinardi e Ferrari - Pavia

Fig. 26.

Fig. 27

Fig. 28.

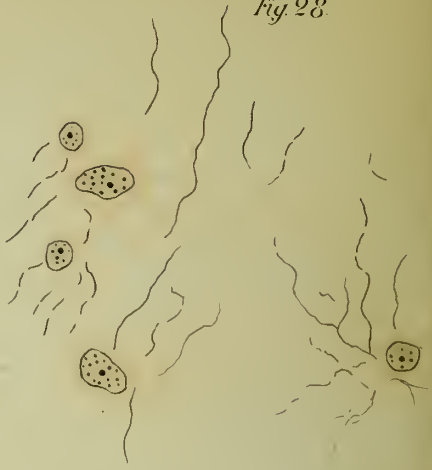


Fig. 29.

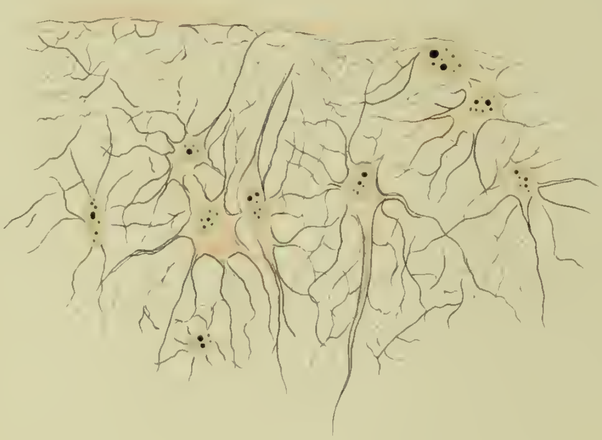


Fig. 30.

Fig. 31.

Fig. 32.

Da-Fano dis.

Fig. 33.

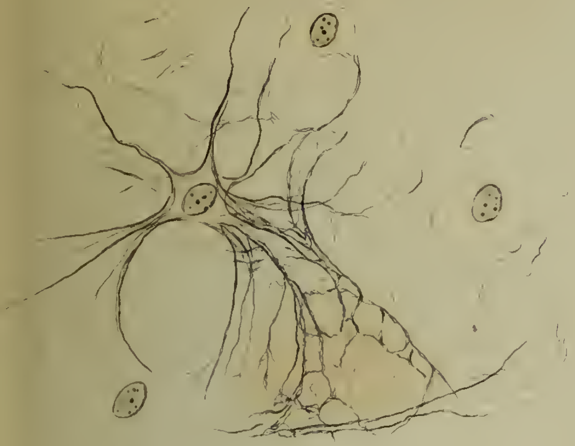


Fig. 34.

Fig. 35.

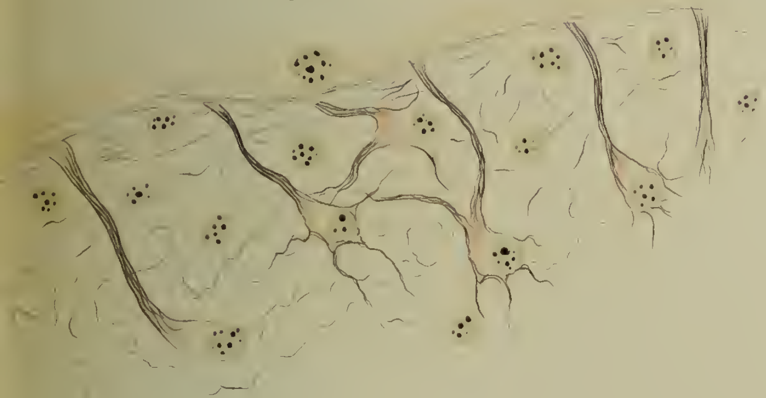


Fig. 36.

Fig. 37.

Fig. 38.

lit. Tacchinardi e Ferrari-Pavia

Fig. 39.

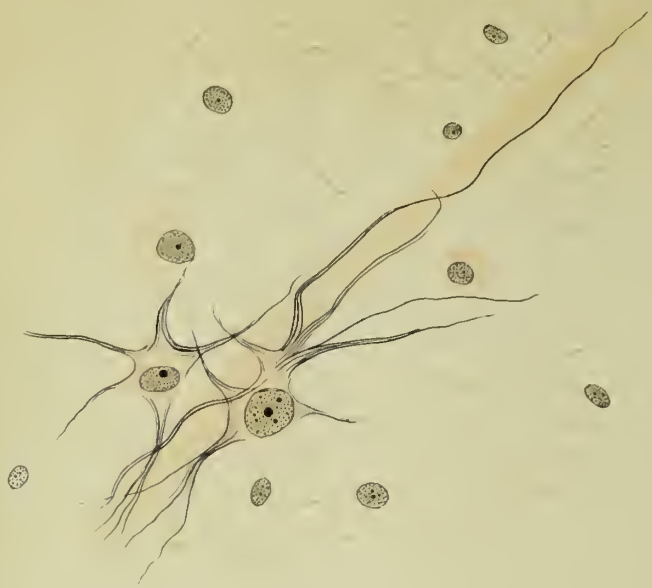


Fig. 41.

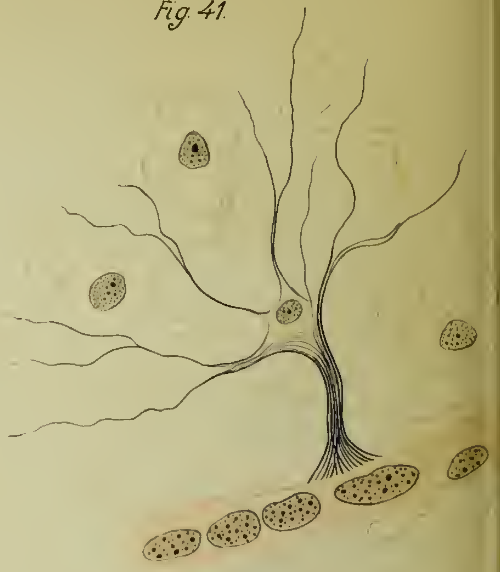


Fig. 40.

Fig. 42.

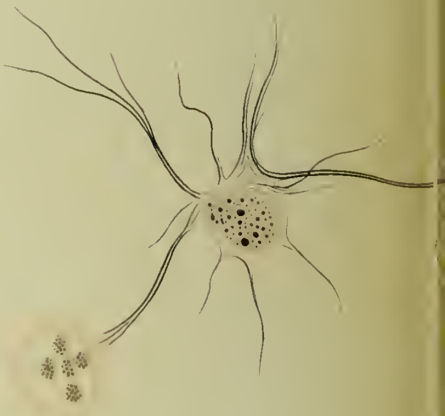


Fig. 43.

Da-Fano dis.

Fig. 44.

Fig. 45.

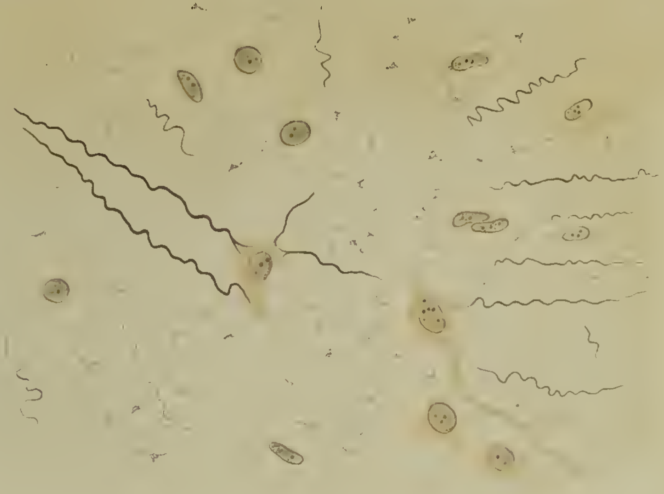


Fig. 46.

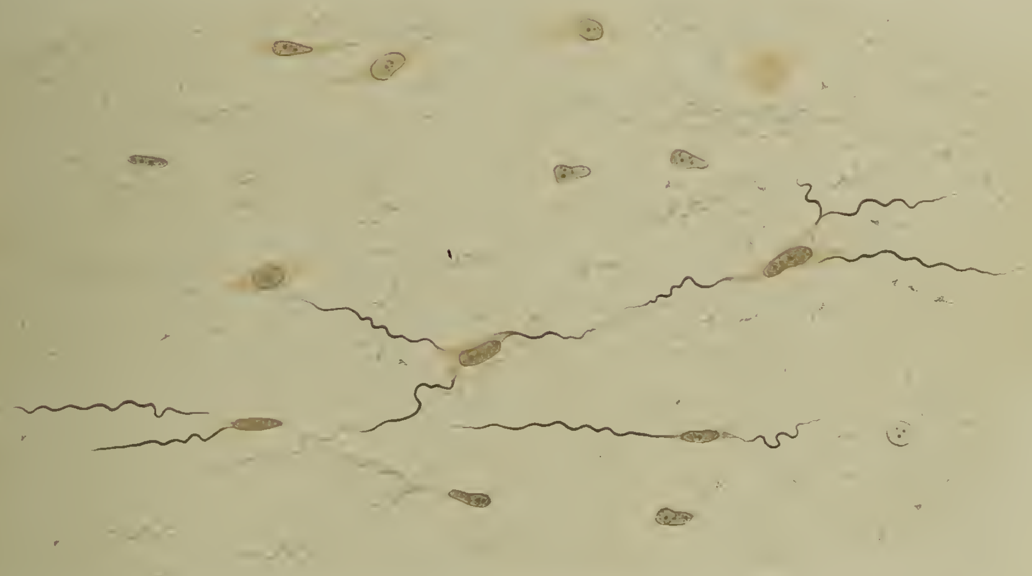
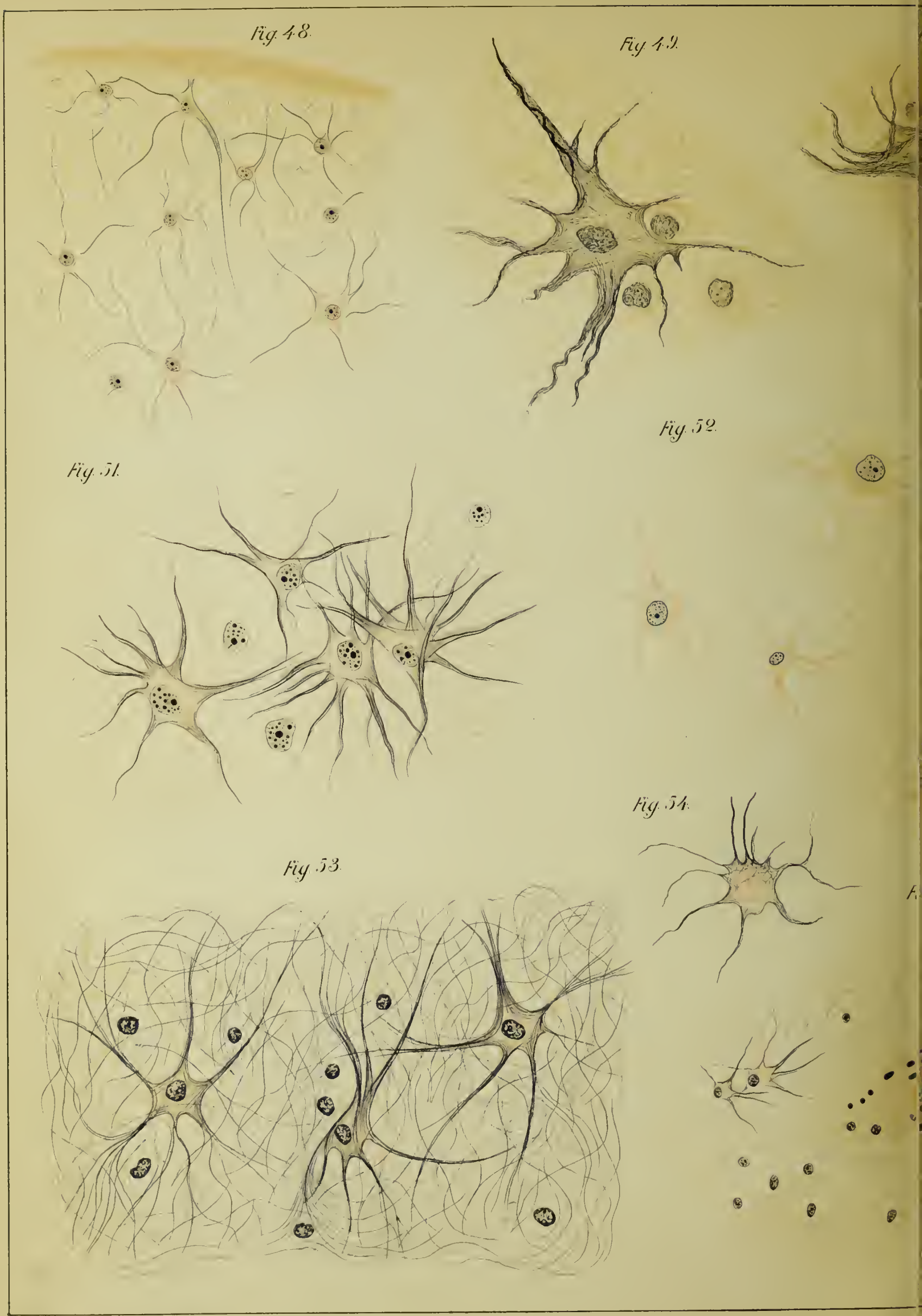
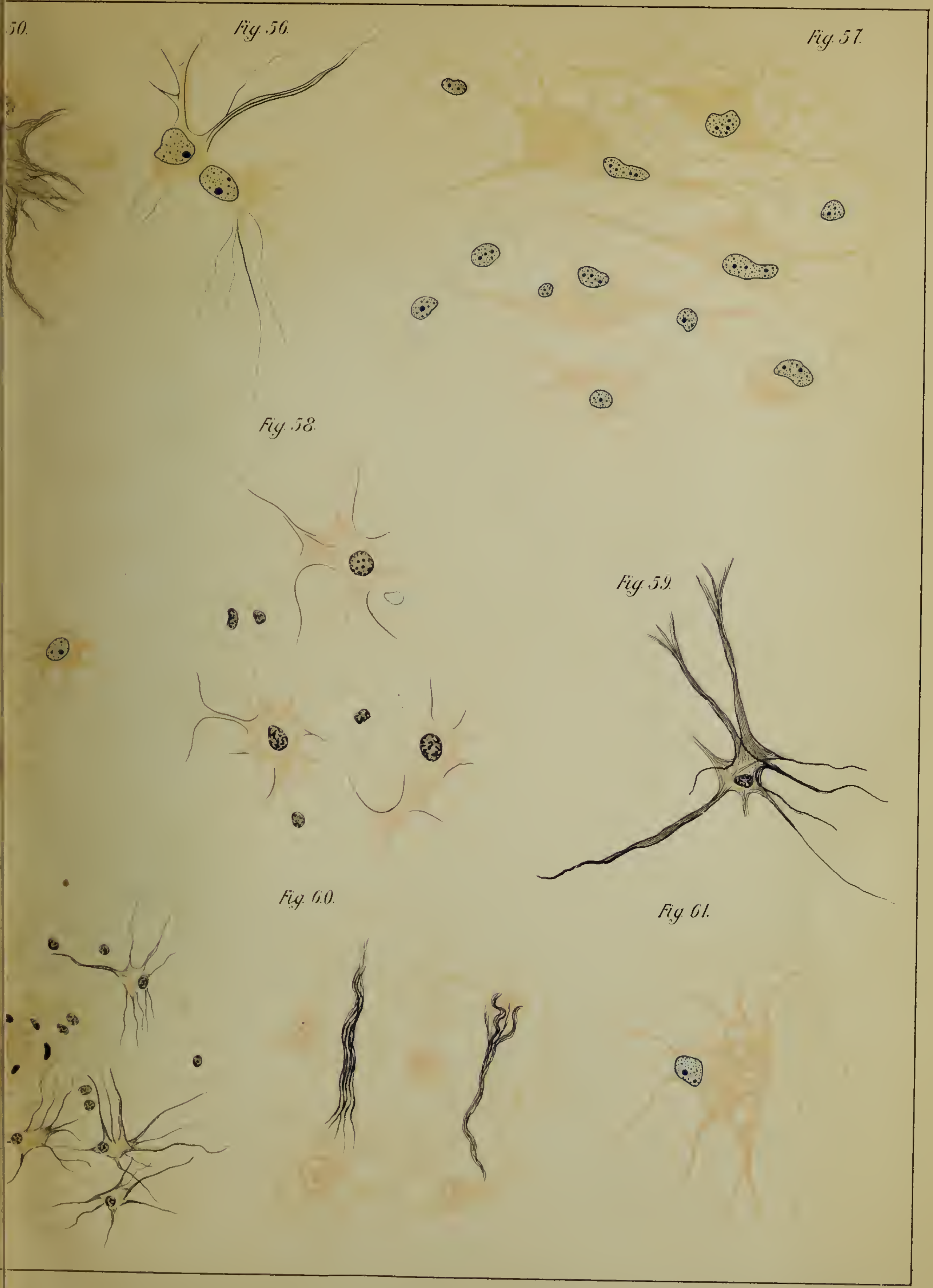


Fig. 47.

Lit. Tacchinardi e Ferrari - Pavia



Da-Fano dis.



Lit. Tacchinardi e Ferrari - Pavia